

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

N^o 100

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

LACOUR (Albert-Maurice-Edouard)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 18 Janvier 1915, à Paris.

L'INTOXICATION
PAR L'EAU

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

*Travail du Laboratoire d'Hydrologie et de Climatologie
Thérapeutiques de la Faculté de Médecine de Paris*

Président de Thèse : M. CHIRAY, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1939

ANNÉE 1939

N°

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

LACOUR (Albert-Maurice-Edouard)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 18 Janvier 1915, à Paris

L'INTOXICATION
PAR L'EAU

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

*Travail du Laboratoire d'Hydrologie et de Climatologie
Thérapeutiques de la Faculté de Médecine de Paris*

Président de Thèse : M. CHIRAY, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1939

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	POLONOVSKI
Bactériologie	ROBERT DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI
Pathologie chirurgicale.....	MONDOR.
Anatomie pathologique.....	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	CHIRAY.
Clinique médicale.....	LOEPER
	CARNOT.
	CLERC.
	MARCEL LABBÉ.
	LEREBoullet.
	NOBECOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	H. CLAUDE.
Clinique des maladies des enfants.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des ma-	GUILLAIN.
ladies de l'encéphale.....	LEMIERRE.
Clinique des maladies cutanées et syphi-	CUNEO
litiques	GOSSET
Clinique des maladies du système nerveux	GREGOIRE
Clinique des maladies infectieuses.....	LENCRMANT.
	TERRIEN.
Clinique chirurgicale.....	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique ophtalmologique.....	JEANNIN.
Clinique urologique	LEVY-SOLAL.
	MOCQUOT.
Clinique d'accouchements.....	OMBREDANNE.
Clinique gynécologique.....	RATHERY.
Clinique chirurgicale infantile et ortho-	LEMAÏTPE.
pédie	PIERRE DUVAL.
Clinique thérapeutique médicale.....	M. VILLARET.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	TROISIER.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	MATHIEU.
Clinique propédeutique.....	LAUBRY.
Clinique de la Tuberculose.....	CLOVIS VINCENT.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'a-	N...
dulte	HAZARD.
Clinique cardiologique	HOVELACQUE
Clinique de neuro-chirurgie	MULON.
Assistance Médico-Sociale.....	OLIVIER.
	SANNIÉ.
Professeurs sans chaire.....	VERNE.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

Pathologie chirurgicale.. AMELINE.
 Pathologie médicale BARIETY.
 Pathologie médicale..... BÉNARD HENRI.
 Pathologie médicale..... BERNARD ETIENNE.
 Hydrologie..... BESANCON JUSTIN.
 Pathologie médicale..... BOULIN.
 Histologie BULLIARD.
 Pathologie médicale..... CATHALA.
 Pathologie médicale..... CHEVALLIER.
 Pathologie médicale COSTE.
 Physique DOGNON.
 Urologie FEY.
 Pathologie chirurgicale.. FUNCK.
 Parasitologie GALLIARD.
 Bactériologie GASTINEL.
 Pathologie chirurgicale.. DE GAUDART D'ALLAINES.
 Physiologie GAYET.
 Pathologie médicale..... DE GENNES.
 Histologie GIROUD.
 Pathologie médicale..... HAGUENAU.
 C'o-rhino-laryngologie .. HALPHEN.
 Anatomie pathologique.. HUGUENIN.
 Hygiène JOUANON.
 Obstétrique LACOMME.

MM.

Obstétrique LANTUEJOUL.
 Pathologie médicale..... LAROCHE Guy.
 Parasitologie LAVIER.
 Pathologie médicale LELONG.
 Pathologie expérimentale LEMAIRE.
 Pathologie chirurgicale.. LEVEUF.
 Pharmacologie Mlle J. LEVY.
 Neurologie et Psychiatrie LEVY-VALENSI.
 Pathologie chirurgicale .. MÉNÉGAUX.
 Pathologie médicale..... MOLLARET
 Pathologie médicale..... MOREAU.
 Pathologie chirurgicale.. MOULONGUET.
 Pathologie médicale..... MOUQUIN.
 Pathologie chirurgicale.. PETIT-LUT.
 Médecine légale..... PIÉDELIEVRE.
 Obstétrique PORTES.
 Ophtalmologie RENARD.
 Physiologie RICHET.
 Pathologie chirurgicale.. SÉNÈQUE.
 Pathologie médicale..... TURPIN.
 Obstétrique VIGNES.
 Pathologie chirurgicale.. WILMOTH.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

Pathologie chirurgicale.. ALGLAVE.
 Pharmacologie BUSQUET.
 Physiologie CHAILLEY-BERT.
 Obstétrique GUÉNIOT.
 Pathologie chirurgicale .. HEITZ-BOYER.

MM.

Pathologie chirurgicale.. LARDENNOIS.
 Obstétrique LE LORIER.
 Parasitologie NEVEU-LEMAIRE.
 Pathologie chirurgicale .. SCHWARTZ.
 Obstétrique VAUDESCAL.

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. CHIRAY

Médecin de l'Hôpital Bichat

*Qui m'a fait le très grand
honneur d'accepter la prési-
dence de cette thèse et de m'as-
socier à ses travaux.*

*En témoignage de ma pro-
fonde et respectueuse recon-
naissance.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. HOVELACQUE

Qui fut mon guide dans toutes mes études médicales.

Hommage de toute ma reconnaissance et de mon affectueux respect.

A MES MAÎTRES

MONSIEUR LE PROFESSEUR LENORMANT

Chirurgien de l'Hôpital Cochin.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ WILMOTH

Chirurgien des hôpitaux.

MONSIEUR LE DOCTEUR CARRIE

Médecin de l'Hospice d'Ivry.

*Témoignage respectueux de
ma viva reconnaissance.*

A MES MAITRES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CH. AUBERTIN

Médecin de la Pitié.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. BOULIN

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. MOREAU

Médecin de l'Hospice de Bicêtre.

*Dont les conseils et l'enseignement me furent si précieux.
Hommage de ma respectueuse reconnaissance.*

A MES MAITRES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BRULE

Médecin de l'Hôpital Tenon.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ

L. JUSTIN-BESANÇON

Médecin des hôpitaux.

MONSIEUR LE DOCTEUR RAVINA

Médecin des hôpitaux.

En témoignage de ma respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. BENDA

Médecin de l'Hôpital Broussais.

A MONSIEUR LE DOCTEUR F. LEPAGE

Accoucheur des Hôpitaux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR SAUVAGE

Chirurgien des Hôpitaux.

A MADAME LE DOCTEUR HELMER-DUPIC

A MM. LES DOCTEURS ALBOT, CH. DEBRAY,
J. DIERYCK, M. LAURENT, LESCŒUR, O. MONOD,
A. NETTER, D. PORGE, J.-F. PORGE, J. SALLET
THIEBAULT.

A MON AMI PIERRE ALHOMME

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. BUSSON

Médecin assistant de l'Hôpital St-Antoine

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. DARIAUX

Electro-radiologiste de l'Hospice de Bicêtre.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. LARRIEU

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. TOUPET

En témoignage de ma respectueuse affection.

INTRODUCTION

Si le métabolisme de l'eau a été parfaitement étudié sous tous ses aspects, aussi bien en physiologie qu'en pathologie, il est par contre une question sur laquelle on ne possède encore que peu de clarté : c'est l'intoxication par l'eau.

Nos connaissances sur ce sujet se résument à une double série de travaux expérimentaux : les études entreprises par Paul Bert, Ringer et Loeb à la fin du siècle dernier qui ont montré la nocivité de l'eau distillée pour les animaux inférieurs, les publications plus récentes des Américains, en particulier de Rowntree, qui ont précisé les symptômes et tenté d'éclaircir le mécanisme de l'intoxication par l'eau chez les mammifères.

Si Paul Bert, Ringer et Loeb eurent le mérite de souligner l'importance de la concentration moléculaire de l'eau dans la genèse des phénomènes toxiques, les conditions d'expérience, dans lesquelles ils se placèrent, leur interdirent de considérer le facteur quantitatif.

De leur côté, les auteurs américains, limitant leurs recherches à la découverte de la quantité d'eau néces-

saire pour produire les signes d'intoxication, négligent d'envisager la minéralisation de l'eau employée.

Ainsi ces deux ordres d'études se trouvent incomplets par quelque côté. Leurs conclusions, même réunies, ne font pas le tour du problème. Concentration moléculaire et quantité ne sont pas les deux seules causes de la toxicité de l'eau. En ce qui concerne les eaux minérales, il faut encore faire intervenir les propriétés biologiques de chaque eau.

C'est pour apprécier ce facteur qualitatif que nous avons porté l'intoxication par l'eau sur le terrain de l'hydrologie.

Notre but est de montrer l'existence et l'importance respective de ces trois facteurs :

1° *la quantité et la concentration moléculaire* en étudiant les variations de la dose mortelle selon la concentration en sel d'une solution, après avoir pris comme point de comparaison les résultats obtenus avec l'eau distillée.

2° *Les propriétés biologiques des eaux minérales* en comparant les doses mortelles trouvées avec une eau minérale et celles obtenues avec une solution de NaCl équimoléculaire à cette eau.

En dehors de son intérêt général l'étude de l'intoxication par l'eau peut apporter une contribution importante à la science hydrologique.

Par les symptômes observés, par les lésions constatées, l'intoxication par l'eau, surtout chronique, permet de déterminer en une certaine mesure le tropis-

me des eaux minérales dans l'organisme, de préciser le point d'attaque viscéral de l'eau envisagée.

L'étendue de la question est telle que nous avons dû nous limiter aux lignes générales. Tout en sachant l'importance et l'intérêt des intoxications chroniques par l'eau, nous n'avons envisagé dans ce travail que les intoxications aiguës, nous réservant de reprendre la question précédente dans un travail ultérieur.

D'autre part, parmi les immenses possibilités des eaux minérales françaises nous avons été obligé de faire un choix. Nous nous sommes efforcé d'étudier les plus représentatives : Vichy (Source Grande Grille) pour les bicarbonatées sodiques, Vittel (Grande Source) pour les sulfatées calciques, La Bourboule (Source Choussy-Perrière) pour les chlorurées sodiques arsenicales, Challes pour les sulfureuses fortes, La Preste pour les sulfureuses faibles.

Nos travaux sur les eaux de Vichy ont été faits au griffon.

Après avoir rappelé l'historique de la question, nous exposerons les méthodes employées pour produire l'intoxication par l'eau, les symptômes observés et les résultats obtenus avec l'eau distillée, le sérum physiologique, les sérums chloruré et glucosé hypertoniques, les eaux minérales que nous venons de citer.

Nous étudierons ensuite les lésions observées au cours des autopsies.

Nous tenterons enfin de préciser la pathogénie de l'intoxication par l'eau.

HISTORIQUE

Les idées sur l'intoxication par l'eau ont évolué au cours des temps. Avant d'entrer dans l'oubli, puis d'être reprise par les expérimentateurs, la pléthore aqueuse connut au Moyen Age et à la Renaissance une grande vogue auprès des hydrologues et des juges.

Le pouvoir judiciaire trouve dans l'intoxication par l'eau une méthode pour obtenir des aveux « spontanés » et les crenotherapeutes pensèrent expulser les humeurs peccantes par une cure de lavage intensive.

Voici, d'après Anchel, la technique de la question employée par les juges :

« L'accusé est déshabillé sauf sa chemise. Puis on attache les poignets à deux anneaux de fer scellés dans le mur à 2 pieds 4 pouces l'un de l'autre et à 3 pieds au moins de hauteur du plancher. Les pieds du patient sont liés avec des cordages au-dessus des chevilles à deux autres grands anneaux fixés au plancher, séparés par une largeur d'un pied environ et situés en face des anneaux des poignets à douze pieds au moins de distance. Après quoi les cordages sont tirés

à force d'homme, noués, passés les uns dans les autres en sorte que l'accusé soit bandé le plus fortement qu'il se pourra. Il est alors en extension soutenu seulement par les cordes.

Mais à Paris ce procédé de tourment n'est pas poussé jusqu'à devenir très douloureux. Il semble destiné seulement à mettre le corps en position convenable pour l'absorption de l'eau. L'extension réalisée, on glisse sous les cordages, le plus près possible des anneaux du plancher, un petit tréteau d'une hauteur de 2 pieds. Un homme tient la tête du prévenu un peu basse, avec une corne dans la bouche. Le questionnaire serre le nez de l'accusé, le lâchant néanmoins de temps en temps pour lui laisser la liberté de la respiration. Il verse lentement et de haut l'eau contenue dans un coquemar d'une capacité de deux pintes et chopine mesure de Paris (1) La question ordinaire comporte 4 coquemars.

Pour l'extraordinaire, on remplace le petit tréteau par le grand, haut de 4 pieds 4 pouces, et on verse successivement 4 autres coquemars, soit huit en tout, comptés distinctement au juge. En cas de froid rigoureux on chauffe un peu l'eau. Un chirurgien tient le pouls et s'il le sent faible fait arrêter un instant. A chaque coquemar le juge interpelle le patient de dire la vérité. S'il veut parler, on le soulage un peu en mettant le tréteau sous lui, mais on ne le délie jamais qu'après les huit coquemars. Il est alors étendu

(1) Une pinte : 0.931 l. — Une chopine : 1/2 pinte.

près du feu sur un matelas et interrogé à nouveau ».

La tolérance des accusés à la question était très variable. D'après le peu de renseignements précis que nous possédons il semble que certains pouvaient supporter la question extraordinaire, soit près de 20 litres d'eau, tandis que d'autres défailaient à la deuxième pinte et risquaient de succomber à la troisième. Mais quelle était la quantité d'eau réellement absorbée par l'accusé ? Sur ces 20 litres d'eau une grande partie devait être rejetée par les vomissements du patient. D'un autre côté, pour expliquer les troubles précoces survenant après la deuxième ou troisième pinte, il est permis d'invoquer l'introduction du liquide dans la trachée due soit à la maladresse du bourreau, soit aux mouvements de défense de l'accusé.

En France la question tomba assez rapidement en désuétude en raison des graves accidents qu'elle provoquait. Elle fut cependant employée pour l'interrogatoire de la marquise de Brinvilliers lors de l'affaire des poisons. Le procès-verbal de cet interrogatoire n'a pas été conservé.

En Espagne l'Inquisition avait pour la mise en œuvre de la question une technique un peu différente. Lithgow, un écossais, traduit devant le tribunal de l'Inquisition, relate ainsi son expérience personnelle : « On le fit mettre à genoux tandis que ses bras étaient tenus en l'air. On lui ouvrit la bouche avec des outils de fer et on lui fit avaler de l'eau jusqu'à ce qu'elle découlât de la bouche; on lui passa

ensuite une corde autour du cou et on le traîna pendant sept fois autour de la chambre de torture ce qui faillit l'étrangler. On lui attacha ensuite une corde mince autour des pouces des pieds, puis on le suspendit la tête en bas. On le laissa en cet état jusqu'à ce qu'il eût dégorgé toute l'eau qu'il avait bue, puis on le laissa tomber à terre où il resta évanoui ».

A la Renaissance les hydrologues ne se révélaient pas moins habiles que les juges pour produire des intoxications par l'eau.

Notre Maître, M. le Professeur Chiray, a rappelé dans sa leçon inaugurale les pratiques thermales de Montaigne et les vertiges, les maux de tête qui assaillaient le moraliste lorsqu'il avait ingéré plusieurs litres d'eau, posologie habituelle de ce temps.

M. le Professeur agrégé Chabrol a rapporté dans un historique sur les cures de diurèse les accidents provoqués par ces traitements intensifs. Un auteur vichyssois du XVII^e siècle, Jean Ban, les avait groupés en deux tableaux. Le premier consistait « en une oppression externe et une tension du ventre qui conduisaient promptement à l'enflure œdémateuse des pieds, jambes et cuisses, de la bourse, du visage et quelquefois de tout le corps ». Le second était formé par « de la pesanteur, de l'assoupissement, des tournoiements de tête allant jusqu'aux vertiges et épileptiques affections. Oedème et signes nerveux, c'est une symptomatologie que nous retrouverons dans nos expériences.

A ces accidents les médecins de la Renaissance op-

posaient une thérapeutique judicieuse. Ils faisaient ajouter à l'eau minérale une certaine quantité de sel, comme s'ils eussent pressenti l'action du chlorure de sodium, cet antidote de l'intoxication par l'eau.

A cette période florissante succéda l'oubli. L'intoxication par l'eau connut l'ingratitude des hydrologues et des juges.

Ce fut Paul Bert en 1866 qui la fit entrer dans la phase expérimentale lorsqu'il attribua l'effet toxique de l'eau douce sur le mulot à la différence de pression osmotique entre l'eau douce et l'eau de mer, la première entraînant une imbibition tissulaire massive.

Depuis cette expérience la toxicité de l'eau distillée pour les animaux inférieurs, particulièrement les poissons et les organismes unicellulaires, pour les organes isolés et certaines cellules, a été le sujet de nombreuses recherches.

Plateau, en 1871, invoqua, pour expliquer l'action nocive de l'eau distillée sur les crustacés marins, la diffusion dans l'eau des sels de l'organisme. Loeb dans ses études sur le gammarus marin émit la même hypothèse.

Vers la fin du siècle dernier cette toxicité de l'eau distillée pour les espèces inférieures suscita de nombreuses controverses. Ringer et ses collaborateurs, dans une série d'études publiées de 1883 à 1894, soutinrent que l'eau distillée était fortement toxique pour le poisson rouge, l'anguille, le têtard, l'œuf de grenouille et pour un ver d'eau douce, le « tubifex rivulorum ».

En 1893 une note posthume de Naegeli démontra que dans sa série d'expériences des traces de cuivre dans l'eau furent la cause de la mort pour une algue d'eau douce « *spirogyra* ». Ces traces avaient été entraînées de l'alambic pendant la distillation. Il fut trouvé que le cuivre était mortel à la dilution de 1/77.000.000.

En 1895 Locke recommença certaines de ces expériences et montra que l'eau, si elle était distillée dans un appareil en verre et conservée dans un récipient en verre, était inoffensive pour le têtard et le « *tubifex rivulorum* ».

Ces résultats furent confirmés en 1897 par Ringer. L'absence de toxicité de l'eau distillée pour le paramécium fut mise en évidence en 1897 par Jennings; pour la truite et le têtard en 1900 par Moore, et, pour un planaire d'eau douce « *planaria maculata* » en 1900 par Lillie.

De leur côté Loeb et Bullot prouvèrent nettement la toxicité de l'eau distillée pour le gammarus d'eau douce. Bullot montra de plus que l'addition d'une quantité de chlorure de sodium suffisante pour donner une solution de concentration moléculaire égale à 8/100.000 faisait disparaître les propriétés toxiques de l'eau distillée.

Tels sont les principaux travaux entrepris sur les animaux inférieurs. Mais, on le voit, ils ne mettent en évidence que le rôle joué par la concentration moléculaire de l'eau dans le déterminisme des manifestations toxiques.

Il faut arriver à Rowntree en 1923 et à son étude remarquable sur « les effets de l'administration d'eau en quantités excessives sur les mammifères » pour que l'importance du facteur quantitatif soit démontrée. Nous aurons à nous y référer à plusieurs reprises au cours de nos travaux. Indiquons cependant une lacune essentielle de ce travail : Rowntree ne détermina en aucun moment la concentration moléculaire de l'eau qu'il utilisa.

Il en fut de même pour Helwig, Schutz et Curry qui, à la suite d'un cas humain d'intoxication par l'eau, reprirent les expériences de Rowntree.

Misawa, Smyth, Deamer et Phatak précisèrent les modifications humorales et tissulaires observées au cours de l'intoxication par l'eau.

En France, en dehors de travaux hydrologiques concernant les organes isolés et les animaux inférieurs, trois groupes de physiologistes ont étudié la toxicité des eaux minérales pour les animaux de laboratoire.

Billard et Ferreyrolles ont montré que la source Choussy-Perrière de la Bourboule, injectée dans les veines ou dans le péritoine d'un lapin, était mieux tolérée que l'eau de la Bourboule artificiellement réalisée.

Fleig montra en 1909 qu'au moyen des injections intraveineuses prolongées et à vitesse lente on pouvait arriver chez le chien à faire passer dans le sang en une seule fois des quantités d'eaux minérales arrivant à égaler le poids de l'animal lorsque les eaux

utilisées se rapprochaient de l'isotonie par leur teneur en NaCl. Il mit également en évidence que les eaux minérales à prédominance chlorurée sodique étaient mieux supportées que le sérum physiologique ordinaire.

Piéry, Bonnamour, Milhaud et Mlle Guignonnet étudièrent la toxicité de l'eau de Challes injectée à des lapins par la voie intraveineuse et les premiers décrivirent les lésions histologiques constatées au cours des intoxications aiguë et chronique par cette eau minérale.

Telles sont les études expérimentales concernant le pouvoir toxique de l'eau pure, distillée ou minérale. Il faut rapprocher de ces expériences purement hydriques celles qui furent entreprises pour déterminer la tolérance de diverses solutions salines, isotoniques et hypertoniques. C'est aux physiologistes de l'école française que revient le mérite d'avoir envisagé cette question pour la première fois.

Dastre et Loye observèrent en 1888 que l'on pouvait injecter à des lapins et à des chiens des quantités d'une solution de NaCl à 7/1.000 atteignant les $\frac{3}{4}$ du poids du corps à la condition de ne pas dépasser la vitesse de 3,5 cc. par minute et par kg. d'animal.

M. le Professeur Roger, en des publications s'étendant de 1896 à 1913, mit en évidence les propriétés de solutions hypertoniques : leur puissante action déshydratante et diurétique. Il précisa en outre les symptômes et le mécanisme de la mort chez les animaux soumis à des injections hypertoniques.

Ses travaux furent repris chez le chien par L. Binet et Stoicesco.

Récemment Cutting, Lands et Larson ont étudié la distribution et l'excrétion de l'eau et des chlorures après des injections massives de sérum salé, isotonique et hypertonique, chez le chat.

A côté de ces études expérimentales on connaît un certain nombre de faits cliniques qui se rattachent de plus ou moins loin à l'intoxication par l'eau.

Rares autrefois, en dehors des cas historiques que nous avons déjà signalés, ces faits tendent aujourd'hui à devenir plus nombreux en raison de l'habitude prise dans les pays anglo-saxons d'administrer aux opérés des quantités massives soit de sérum physiologique ou glucosé en injections intraveineuses continues, soit simplement d'eau de distribution par la voie rectale.

Chez l'homme sain, de grandes quantités d'eau ont été ingérées au cours de recherches sur la physiologie de la diurèse. Mac Callum et Benson burent 2.500 cc. dans l'espace de deux heures. Leur diurèse atteignit 20 cc. par minute.

Priestley ingéra 2.000 cc. d'eau en quinze minutes. Dans un autre essai il prit 5.500 cc. de liquide en 6 heures. Dans le même temps la diurèse fut de 5.460 cc. atteignant le taux de 1.200 cc. pendant une heure.

Amberg et Austin, au cours d'une étude sur l'élasticité de la peau, burent 3 litres d'eau en vingt minutes mais furent incapables de faire des mesures élec-

trométriques en raison de l'apparition d'un tremblement et de myoclonies.

Les cas pathologiques sont plus nombreux et plus intéressants.

Aux Etats-Unis on a donné et on donne encore quelquefois dans certains cas de fièvre typhoïde 5, 6 et même 8 à 12 litres d'eau par jour. Aucun symptôme d'intoxication n'a été observé.

Miller et Williams, après avoir administré jusqu'à 10 litres d'eau par jour à des malades atteints de néphrite chronique et d'hypertension, notèrent une augmentation de poids, une élévation de la pression artérielle, de la céphalée, des vertiges et de l'agitation.

Ce cas est à rapprocher de celui signalé par Landouzy. Un de ses malades, envoyé à Evian pour hypertension, y prit d'emblée jusqu'à 5 litres dans sa journée et mourut le quatrième jour d'hémorragie cérébrale.

De Takats, en 1931, attira l'attention sur les accidents postopératoires dus à une administration exagérée de liquide et signala comme tels la surcharge circulatoire dans l'asystolie, l'anasarque dans le mal de Bright, l'accentuation de l'œdème cérébral dans les traumatismes du cerveau.

Coller, Dick et Maddock notèrent que la rétention d'eau était un phénomène fréquent lorsque l'on administrait des solutions salines par voie intraveineuse aux opérés à la dose de 3.300 cc. par jour et que par contre l'administration d'une solution de glucose à 5 % produisait un échange d'eau normal.

De très nombreux travaux furent publiés dans les pays anglo-saxons sur les injections intraveineuses continues et massives de solutions salines ou glucosées et leur influence sur le métabolisme de l'eau. De ces études qui s'écartent légèrement du sujet que nous nous sommes fixé, signalons cependant celles de Cutter, de Ratcliff et de Wookes.

Ce furent Helwig, Schutz et Curry qui signalèrent en 1935 le premier cas postopératoire d'intoxication mortelle par l'eau. Il s'agit d'une femme de 56 ans qui subit une cholécystotomie pour lithiase biliaire. Aussitôt après l'intervention les auteurs lui donnèrent un litre d'eau par voie rectale et dans les heures qui suivirent 8.000 cc. en de nombreux lavements, soit une quantité totale de 9 litres. Ils observèrent une transpiration abondante, puis de la céphalée et des tremblements musculaires. La malade entra dans un coma coupé de convulsions violentes et, après une phase d'opisthotonos, succomba 30 heures après l'intervention.

Récemment les mêmes auteurs ont signalé un second cas d'intoxication par l'eau postopératoire qui fut guéri par l'injection intraveineuse de sérum salé hypertonique.

Ces accidents pathologiques et postopératoires forment un contraste frappant avec l'entière absence de symptômes observée chez les malades atteints de diabète insipide qui ingèrent cependant des quantités d'eau semblables ou même supérieures.

Dans le diabète insipide le taux d'échange de l'eau

s'élève fréquemment à plus de 10 à 12 litres par jour. Il se maintient à ce niveau pendant des mois ou des années, sans apparition de symptômes anormaux. Dans le cas de Trousseau, qui offre le taux le plus élevé d'échange de l'eau observé jusqu'ici, la diurèse était de 43 litres par jour pour une absorption d'eau de 40 litres. Même à ce taux presque incroyable aucun trouble n'apparaissait, sans doute à cause de l'élimination rapide de l'eau. Rowntree signale cependant qu'un de ses malades, atteint de diabète insipide, qui buvait plus de 30 litres d'eau par jour, montrait parfois quelques symptômes d'intoxication par l'eau.

Ces faits prouvent, selon toute évidence, que ce n'est pas la quantité d'eau ingérée, ni le taux d'échange de l'eau, mais plutôt une ingestion supérieure à la capacité d'excrétion de l'organisme qui est responsable de l'intoxication par l'eau.

Rosenbloom, Gibson et Martin, Christie et Stewart, Williams, Rabinowitch, Leschke, Brun, von Kosschegg et Schuster, Rees précisèrent la pathogénie du diabète insipide et montrent l'action de l'extrait pituitaire sur le métabolisme de l'eau. A leur suite Weir, en collaboration avec Larson et Rowntree, injecta de l'extrait pituitaire à des malades atteints de diabète insipide. Il observa, en dehors de l'atténuation des signes cliniques, une augmentation du poids des malades, une rétention d'eau dans le sang et dans les tissus et de la dilution sanguine. Si l'on forçait ces malades, à qui l'on administrait de l'extrait pituitaire, à ingérer la même quantité d'eau qu'ils buvaient

avant le traitement, soit 8 à 10 litres par jour, on voyait alors apparaître des symptômes d'intoxication par l'eau : de la céphalée, des nausées, de l'asthénie, de l'incoordination, une démarche chancelante. Et dans l'un des cas même l'état du malade devint extrêmement alarmant.

Telles sont les études expérimentales et cliniques qu'a suscitées jusqu'ici l'intoxication par l'eau.

METHODES

Plusieurs voies d'introduction permettent de réaliser l'intoxication par l'eau : les voies gastrique, veineuse, rectale, sous-cutanée et intra-péritonéale.

Nous n'avons employé régulièrement que les deux premières; *la voie gastrique* parce que ces conditions d'expérience se rapprochaient le plus des conditions physiologiques; *la voie intra-veineuse* qui, en dehors du point de comparaison qu'elle fournit, peut donner par elle-même des résultats fort instructifs.

Accessoirement nous avons réalisé une intoxication par l'eau en utilisant la voie rectale pour voir par nous-même la réalité du fait antérieurement signalé.

Voie gastrique.

Après avoir immobilisé l'animal, qui est en notre cas le lapin, au moyen d'un appareil de contention, nous introduisons latéralement dans sa cavité buccale une sonde en gomme de calibre convenable. Le point délicat est le passage dans l'œsophage. Avant de l'enfoncer profondément il est nécessaire de voir si l'animal respire facilement et si l'air n'emprunte

pas la voie de la sonde pour pénétrer dans les poumons. Quand on juge l'extrémité parvenue dans l'estomac on vérifie une dernière fois en tentant d'aspirer un peu de liquide stomacal.

Voie intra-veineuse.

Par cette voie nous avons toujours pratiqué l'intoxication après avoir anesthésié l'animal soit pour des commodités d'expérience, soit pour établir un tracé de pression artérielle.

Chez le chien, nous introduisons une canule veineuse dans la veine saphène et nous endormons l'animal au moyen du chloralose (0,1 gr par kg). Puis la canule sert à l'introduction de l'eau.

Chez le lapin la technique est plus délicate en raison de la fragilité des veines. Au début nous avons tenté de laisser une aiguille à demeure dans la veine marginale de l'oreille. Soit parce que la pointe de l'aiguille blessait la paroi veineuse, soit pour une autre raison, il se formait rapidement un œdème de la base de l'oreille qui s'opposait à la poursuite de l'expérience. Nous fûmes donc obligé de disséquer la veine jugulaire externe et d'introduire une fine canule veineuse. L'anesthésie était obtenue au moyen du Numal (4/10 cc. par kg.).

Voie rectale.

Rowntree n'a pu reproduire par cette voie les signes de l'intoxication par l'eau. Greene, Helwig, Schutz et Curry ont été plus heureux.

Dans l'unique expérience, que nous avons faite, nous nous sommes servis d'une sonde en caoutchouc que nous avons fait pénétrer profondément dans l'intestin. Malgré cette pénétration profonde et l'administration lente du liquide en goutte à goutte, alors que les auteurs américains donnaient de nombreux lavements rapides de 50 cc., nous avons eu les plus grandes difficultés à faire garder l'eau au lapin. Une quantité importante de liquide, que nous avons notée, a été rejetée.

Pour les trois voies nous nous sommes servi de l'appareil à perfusion de Henry et Jouvelet. Ainsi avons-nous pu introduire l'eau dans l'organisme d'une façon lente et continue, évitant par là les inconvénients de l'injection rapide.

Nous avons fait nos expériences sur le lapin par voie gastrique et par voie intra-veineuse, sur le chien par voie intraveineuse seulement. Rowntree a produit en outre des intoxications par l'eau chez le chat, le cobaye et le rat mais seulement par voie gastrique. Cutting, Lands et Larson ont employé la voie intra-veineuse chez le chat pour étudier les effets des injections massives et rapides de sérum physiologique.

INTOXICATION PAR L'EAU DISTILLEE

Nous rattacherons à l'intoxication par l'eau distillée les expériences de Rowntree et de Helwig, bien qu'elles aient été faites avec une eau de minéralisation inconnue. Nous faisons d'ailleurs toute réserve sur cette généralisation nécessaire pour la clarté de l'exposition.

Nous envisagerons successivement les résultats obtenus par voie gastrique, par voie intra-veineuse et par voie rectale.

1° INTOXICATION PAR LA VOIE GASTRIQUE.

Nos expériences ont porté sur le lapin; celles de Rowntree, en dehors du lapin, sur le chien, le chat, le cobaye et le rat.

A) Chez le lapin.

Les symptômes de l'intoxication par l'eau distillée introduite par voie gastrique sont très constants chez cet animal. Après une phase de tolérance l'animal s'agite, se débat, tente de se libérer de ses liens. Puis la torpeur apparaît. Si on le détache, le lapin a une démarche incertaine et finalement se couche sur le

flanc ou sur le ventre dans un état de flaccidité extrême. La diurèse est peu importante, la diarrhée absente. On note une salivation assez marquée. Puis surviennent des tressaillements musculaires et des contractions spasmodiques localisées à la face. L'animal semble mâchonner.

C'est alors qu'apparaissent des convulsions violentes et généralisées. L'animal rejette brusquement sa tête en arrière et raidit ses membres. Puis il a des mouvements cloniques de course pendant une minute environ. Enfin le relâchement musculaire survient.

Ces convulsions se font par crises. La période de calme qui sépare les crises diminue progressivement. Finalement les convulsions sont permanentes.

Ces attaques convulsives s'accompagnent souvent d'un ralentissement du pouls. La respiration est tantôt ralentie, tantôt accélérée. L'animal meurt peu après.

Une seule thérapeutique est capable d'arrêter le cours de l'intoxication par l'eau, si on l'applique dès le début des convulsions : c'est l'injection intra-veineuse d'une solution hypertonique. Rowntree montra le premier que les convulsions disparaissaient rapidement sous l'influence d'une injection de Na Cl à 10 %, plus lentement et plus inconstamment si l'on employait une solution de glucose à 40 %. Ce fait, uni au caractère des convulsions, oriente vers l'existence d'un œdème cérébral. Nous verrons plus loin que cette hypothèse est entièrement confirmée par les lésions observées au cours de l'examen macroscopique des organes.

Quant aux urines des lapins intoxiqués, si elles sont claires au début, elles deviennent rapidement sanglantes.

Chez le lapin la production d'une intoxication par l'eau nécessite l'ingestion d'une quantité d'eau distillée supérieure à la capacité d'excrétion de l'organisme : soit 100 cm³ par heure et par kg. d'animal pour la voie gastrique.

Il existe des variations individuelles mais elles sont peu importantes si l'on conserve pour chaque expérience le même rythme d'injection. Si l'on augmente au contraire la vitesse d'injection, on constate que le lapin meurt d'un œdème aigu du poumon avec une dose inférieure à la dose habituelle.

Après avoir déterminé la dose mortelle d'eau distillée par kg. de poids chez le lapin, qui est de 280 cm³ environ, nous avons recherché si diverses substances diminuaient ou augmentaient cette dose mortelle.

1° *la posthypophyse.*

L'injection d'extrait du lobe postérieur de l'hypophyse facilite la production de l'intoxication par l'eau. La dose mortelle s'abaisse à 227 cm³ par kg. de poids. Durant l'intoxication le lapin a été plus agité. Il n'a pas uriné. Les convulsions ont été plus violentes.

Ces résultats confirment les expériences de Larson, Rowntree et Weir.

2° *Un diurétique mercuriel (Neptal).*

Nous avons employé le Neptal à des doses différentes. L'injection intra-musculaire d'une dose thérapeutique (1/10 cm³) à un lapin de 2,6 kg. a reculé le moment d'apparition des manifestations toxiques. La dose mortelle s'est élevée à 308 cc. kg.

L'emploi d'une dose toxique (1/2 cm³ pour un lapin de 3,5 kg.) a donné des résultats plus nets. Il a fallu faire ingérer à l'animal 357 cm³ par kg. pour le faire mourir. Et cependant la diurèse a été plus faible dans ce cas que dans le précédent.

3° *La caféine.*

L'injection sous-cutanée de 30 cgr. de caféine à un lapin de 3,3 kg. en 6 piqûres espacées a produit une diurèse importante et fait monter la dose mortelle à 342 cm³ par kg.

Voici les principaux résultats obtenus chez le lapin avec l'eau distillée introduite par voie gastrique. (Tableau 1)

Les résultats obtenus par Rowntree chez le lapin avec une eau de minéralisation inconnue se distinguent des nôtres par leur extrême variabilité. Les doses mortelles par kg. d'animal vont de 200 à 350 cm³. Ceci est dû peut-être au fait que Rowntree employa la méthode des injections rapides pour produire ses intoxications par l'eau. En effet nous avons remarqué que, lorsque l'intoxication était suffisam-

ment avancée, il suffisait d'injecter à la seringue en une seule fois 50 à 100 cm³ d'eau pour déterminer chez l'animal des efforts violents de vomissement et que les efforts amenaient souvent l'introduction de liquide dans les poumons, suivie bientôt d'asphyxie. Dans ces derniers cas la dose mortelle était très inférieure à la dose habituelle.

TABLEAU I
INTOXICATION AIGUE PAR L'EAU DISTILLÉE

Voie gastrique

Eau distillée seule.

Lapin	Poids en kg.	Quantité d'eau	Urines en cc	Durée	Symptômes	Dose mortelle par kg.
3	3,235	900 cc.		3 h. 15	Mort	281 cc.
5	3,6	1.000 cc.	200	3 h.	—	277 cc.

Eau distillée + Post Hypophyse (40 unités sous cutanées).

2	3,290	750 cc.	0	2 h. 30	Mort	227 cc.
---	-------	---------	---	---------	------	---------

Eau distillée + Neptal.

a) dose thérapeutique : 1/10 cc intra-musculaire.

9	2,6	800 cc.	220	3 h.	Mort	308 cc.
---	-----	---------	-----	------	------	---------

b) dose toxique : 1/2 cc intra-musculaire.

4	3,570	1.250 cc.	180	3 h. 30	Mort	357 cc.
---	-------	-----------	-----	---------	------	---------

Eau distillée + Caféine (30 cgr. en 6 injections sous cutanées espacées).

6	3,390	1.165 cc.	440	3 h. 45	Mort	342 cc.
---	-------	-----------	-----	---------	------	---------

3) *Chez le chien.*

Rowntree a pratiqué des intoxications par voie gastrique chez l'animal. Il a constaté une symptomatologie assez semblable à celle que l'on observe chez

le lapin. Au début de l'intoxication les animaux cherchent souvent à se cacher dans un coin. Plus tard ils ont tendance à se coucher et deviennent craintifs et inquiets. Les vomissements sont très fréquents et retardent le début des convulsions. Entre les convulsions les chiens reposent inertes sans mouvements d'aucune sorte.

Les doses mortelles d'eau par kg. de poids varient de 500 à 750 cm³. L'auteur a remarqué que certains chiens opposaient une résistance particulière à l'intoxication par l'eau et il attribue ce fait à ce que ces animaux avaient pu absorber antérieurement une importante ration de sel.

C) *Chez le chat.*

Rowntree a étudié également la pléthore aqueuse chez cet animal. Les vomissements sont moins fréquents et les convulsions moins violentes que chez le chien. Les résultats sont très variables. Pour obtenir une intoxication mortelle, il faut administrer, selon les animaux, de 200 à 800 cc. d'eau par voie gastrique.

D) *Chez le cobaye.*

Rowntree a observé que le cobaye n'a ni nausées ni vomissements durant l'intoxication. L'animal devient ataxique et écarte les pattes d'une façon particulière, semblant faire un grand effort pour supporter le poids de son corps. Il a de la diarrhée et une diurèse accen-

tuée. Les convulsions sont plus précoces et plus fréquentes que chez les autres animaux. Les doses mortelles varient de 175 à 450 cc suivant les animaux.

E. Chez le rat.

Un des signes les plus fréquents de l'intoxication par l'eau chez le rat est, selon Rowntree, le phénomène de la queue dit « opisthotonos ». L'animal dresse sa queue perpendiculairement à l'axe de sa colonne vertébrale. Quant aux convulsions, elles sont obtenues aisément.

2° INTOXICATION PAR LA VOIE INTRA-VEINEUSE.

Nos expériences ont porté sur le lapin et le chien.

Nous avons dit précédemment que nous produisions les intoxications par voie intra-veineuse après avoir anesthésié les animaux. Les symptômes se résument alors à des troubles de la respiration et du rythme cardiaque. La mort est annoncée par l'apparition d'une respiration lente coupée de pauses et d'une bradycardie. On ne note pas de convulsions. Fait important, du début à la fin de l'expérience, les urines sont sanglantes par hémoglobinurie.

Voici les résultats obtenus chez le lapin et chez le chien. (Tableau 2).

TABLEAU II

INTOXICATION AIGUE PAR L'EAU DISTILLÉE

Voie Intra-veineuse

Animal	Poids en kg.	Quantité d'eau en cc.	Durée	Symptômes	Dose mor- telle par kg.
Lapin 8	4,170	290	2 h. 15	Mort	69 cc.
Chien 3	8,5	1.000	3 h.	Mort	117 cc.
Chien 4	12	1.350	1/2 h.	Mort	154 cc.

Dans son étude sur l'intoxication par l'eau Rowntree a rapporté incidemment les résultats de deux expériences faites avec l'eau distillée sur des lapins, dont il ne détermina pas d'ailleurs le poids. Le premier animal reçut 25 cc et mourut en dix minutes. Le second reçut 95 cc. et succomba en soixante dix minutes. Rowntree n'observa pas de convulsions.

Nos résultats personnels montrent que pour des animaux d'espèce différente les doses mortelles sont très dissemblables. Bien plus, si l'on augmente la vitesse de perfusion, les comportements du lapin et du chien sont opposés. On voit d'après le tableau précédent que le chien supporte mieux une injection intra-veineuse d'eau distillée faite rapidement qu'une injection plus lente. La dose mortelle par kg. de poids passe de 117 cc. pour une intoxication ayant duré 3 heures à 154 cc pour une expérience d'une demi-heure. Le lapin, au contraire, nous l'avons déjà signalé, meurt rapidement d'œdème aigu du poumon si l'on produit une intoxication rapide.

On doit imputer cette différence de comportement.

semble-t-il, à l'inégalité du blocage hépatique dans les deux espèces comme l'ont montré M. Villaret, L. Justin-Besançon et R. Fauvert.

Chez le chien, par la mise en jeu d'un sphincter sus hépatique très puissant, le foie emmagasine l'eau circulante. Ce fait est mis en évidence par l'augmentation rapide et énorme du foie au cours des injections intra-veineuses massives de sérum physiologique et l'existence d'une dilution sanguine portale, précédant d'une heure la dilution sanguine générale, ainsi que l'ont prouvé les travaux de Fiessinger, Gajdos et Panayotopoulos. Le foie libère ensuite l'eau dans la circulation. Si l'injection est lente, l'eau retenue dans le foie se répartit en presque totalité dans l'organisme pendant la durée de l'intoxication. Les effets du blocage hépatique sont réduits au minimum. Du fait de la répartition presque totale de l'eau la dose mortelle est assez basse : 117 cc. par kg. pour une intoxication ayant duré 3 heures. Si l'injection est rapide, la libération de l'eau par le foie n'est que partielle pendant la durée de l'intoxication. Une partie seulement de l'eau injectée exerce son action toxique dans l'organisme. Le blocage hépatique joue au maximum. Aussi, pour obtenir la mort de l'animal, faut-il introduire dans les veines une quantité d'eau distillée plus forte que dans le cas d'une injection lente. La dose mortelle atteint 154 cc par kg. comme dans notre expérience d'une 1/2 heure.

Chez le lapin au contraire le sphincter sus-hépatique a une action plus effacée. La congestion du foie

dans la pléthore aqueuse est moins considérable. L'eau se répartit plus vite dans l'organisme. Ses effets toxiques sont presque immédiatement ressentis par l'animal. Le foie n'exerçant qu'un rôle partiel d'arrêt, l'injection rapide produit une surcharge circulatoire qui aboutit à un œdème aigu du poumon.

Ainsi peut s'expliquer la différence de comportements du lapin et du chien vis-à-vis des injections lente et rapide.

3° INTOXICATION PAR LA VOIE RECTALE

Nous avons produit une seule intoxication par l'eau chez le lapin en utilisant la voie rectale. Pendant cinq heures nous avons administré en goutte à goutte à un lapin de 1,8 kg. 1250 cc. d'eau distillée, 500 cc. ont été rejetés. La dose mortelle s'établit donc à 426 cc. par kg.

La symptomatologie a été identique à celle observée au cours d'une intoxication par la voie gastrique. C'est à la même conclusion qu'ont abouti Helwig, Schutz et Curry dans leurs 7 expériences sur de jeunes lapins. Avec une eau de minéralisation inconnue ils ont trouvé une dose mortelle supérieure s'établissant autour de 600 cc. par kg.

INTOXICATION PAR LES SOLUTIONS SALINES ISOTONIQUES ET HYPERTONIQUES ET LE SERUM GLUCOSE HYPERTONIQUE.

Les recherches de Dastre et L $\overline{o}$ y $\overline{e}$ en 1888 montrèrent qu'avec une solution chlorurée sodique à 7/1000 il n'y avait pas de dose toxique mais seulement une vitesse toxique. La vitesse à ne pas dépasser, sous peine de produire des troubles mortels, était pour ces auteurs de 3 cc 5 par minute et par kg.

Monsieur le Professeur Roger reprit ces travaux et étudia l'action du liquide de Locke, soit pur, soit rendu isovisqueux par l'addition de gomme ou de gélatine, injecté par la voie intraveineuse chez le lapin.

Avec le liquide de Locke pur il put injecter des quantités considérables sans provoquer d'intoxication chez l'animal. Les doses bien supportées furent : 468 cc. par kg. à la vitesse de 3 cc. 39 par kg. et par minute; 473 cc. par kg. à la vitesse de 3 cc. 52 par kg. et par minute.

L'addition de gomme au liquide de Locke entraîna la mort de l'animal avec 178, 158 et même 148 cc. par kg. Le liquide de Locke rendu isovisqueux par la gé-

latine fut un peu mieux supporté. La dose mortelle s'établit pour lui à 223 cc. par kg.

Monsieur le Professeur Roger étudia ensuite l'action des solutions hypertoniques de Na Cl au double point de vue de leur pouvoir diurétique et de leur toxicité. Il montra que c'était la solution hypertonique de Na Cl à 40 pour 1.000 qui entraînait la plus forte diurèse. 150 cc. de cette solution font émettre 261 cc. d'urine pendant la durée de l'injection.

« Les solutions hypertoniques de sel marin, écrit Monsieur le Professeur Roger, agissent comme de puissants diurétiques; elles stimulent le fonctionnement du rein; mais l'eau s'échappant plus facilement que le Na Cl, le liquide excrété ne contient qu'une proportion relativement faible de sel.

Après la grande polyurie isochrone à l'injection, la proportion de sel contenu dans l'urine augmente; elle s'élève jusqu'à 54,9 pour 1000; ce chiffre indique à quelle énorme concentration moléculaire peuvent atteindre les liquides que l'épithélium rénal est capable d'excréter.

Bien que peu toxique le Na Cl comme toutes les substances, finit par entraîner la mort. Suivant la concentration du liquide utilisé, la dose qui tue un lapin dont le poids oscille autour de 2 kg. est comprise entre 5 et 7 gr.

Quand la quantité de Na Cl introduite est inférieure ou égale à 4 gr. le rein l'élimine en 24 heures et peut même rejeter un excédent de sel; quand la quan-

tité introduite est égale ou supérieure à 5 gr. il se produit une rétention chlorurée.

Les manifestations toxiques sont bien plus en rapport avec la quantité de sel retenue dans l'organisme qu'avec la dose introduite.

Une rétention de Na Cl qui ne dépasse pas 0,525 gr. par kg. ne produit pas d'accidents graves.

Une rétention de Na Cl qui atteint ou dépasse 0,781 par kg. est plus ou moins rapidement mortelle.

Pendant l'injection intraveineuse d'une solution hypertonique, si on dépasse la dose inoffensive, on constate aussitôt une chute de la sécrétion urinaire. On observe ainsi deux périodes successives, l'une d'excitation fonctionnelle, l'autre d'épuisement ».

Reprenant les travaux de M. le Professeur Roger, L. Binet et Stoicesco montrèrent que la mort pouvait être produite chez le chien par des injections d'une solution hypertonique de Na Cl à la dose de 30 à 35 cc. par kg.

Cutting, Lands et Larson en 1938 étudièrent l'action des injections intraveineuses d'une solution de Na Cl à 1 % chez le chat. Ils trouvèrent que la dose mortelle était de l'ordre de 500 cc. par kg. pour une vitesse d'injection d'environ 5 cc. par kg. et par minute. Les solutions hypertoniques de Na Cl se révélèrent mortelles en moindre quantité et des vitesses d'injection inférieures.

Voici les résultats obtenus par Cutting, Lands et Larson. (Tableau III).

TABLEAU III

N° du chat	Teneur de la solution en Na Cl.	Poids de l'animal en kg.	Vitesse d'injection en cc par kg. et par minute	Dose mortelle par kg. en cc	Na Cl total en gr. par kg.
2 A	1 %	1,53	7,71	503	5,03
9 A	1 —	2,95	6,68	517	5,17
10 A	1 —	2,77	4,04	639	6,39
11 A	1 —	2,88	4,44	446	4,46
3 A	2 —	2,50	5,68	320	6,41
4 A	2 —	2,78	4,53	241	4,82
7 A	2 —	2,90	3,93	196	3,93
8 A	2 —	3,45	3,24	362	7,24
6 A	5 —	2,40	1,66	170	8,50
5 A	10 —	1,76	4,23	55	5,51

Le fait essentiel, qui se dégage de la lecture de ce tableau, fait sur lequel les auteurs américains n'ont d'ailleurs pas attiré l'attention, est que malgré l'emploi de solutions salines de concentrations très différentes la dose toxique de Na Cl se révèle assez stable entre 4 et 6 gr. par kg.

Cutting, Lands et Larson ont insisté sur les vomissements observés au cours de leurs expériences. Mais on doit, semble-t-il, ne pas attacher une importance particulière à ce phénomène, le chat étant un animal qui vomit avec une grande facilité.

Ces auteurs ont établi des tracés de pression artérielle au cours de leurs injections massives de solution saline à 1 %. La pression sanguine n'est affectée ni fortement ni d'une manière constante. Elle tombe brusquement au moment de la mort.

Cutting et ses collaborateurs ont observé enfin que dans les 24 heures suivant une injection massive d'une solution à 1 % de Na Cl, injection peu inférieure à

la dose mortelle, tout le sel était éliminé par les reins mais qu'il restait encore 20 % de l'eau retenue dans les tissus.

Nos recherches personnelles portent sur un petit nombre d'expériences. Nous avons étudié chez le lapin le pouvoir toxique d'une solution de Na Cl à 1 % et à 10 % et d'une solution de glucose à 47 %.

Voici les résultats obtenus. (Tableau IV)

TABLEAU IV

Solution	Poids du lapin en kg.	Quantité injectée	Durée de l'injection	Symptômes	Dosé mortelle par kg.	Vitesse d'injection en cc par kg. et par min.
Na Cl 1 %	2,2	550 cc.	1 h. 25	mort	250 cc	6,4
Na Cl 10 %	1,6	60 cc.	1 h.	mort	37,5 cc	0,6
	1,5	50 cc.	1 h.	mort	33 cc	0,55
Gluc. 47 %	2,65	90 cc.	0 h. 45	mort	34 cc	0,75

Les doses mortelles, que nous avons trouvées, si elles sont très sensiblement inférieures à celles obtenues par Cutting, Lands et Larson, sont par contre identiques à celles indiquées par L. Binet et Stoicesco. En ce qui concerne les solutions salines la dose toxique de Na Cl, une fois de plus, reste assez fixe entre 2,5 et 3,75 gr. par kg. de poids.

Nous avons établi une solution de glucose d'une hypertonicité équivalente à la solution de Na Cl à 10 ‰. Le fait remarquable c'est que, malgré la différence des corps injectés, la dose mortelle s'est révélée la même dans l'un et l'autre cas : 33 et 34 cc.

Ces doses mortelles de solutions hypertoniques s'en-

tendent pour une vitesse d'injection très lente. L'injection rapide de solutions hypertoniques entraîne des chocs mortels en quelques secondes avec effondrement brutal de la pression artérielle. Dans ces conditions il nous a suffi de 30 à 50 cc. d'une solution de Na Cl ou de Ca Cl² à 10 % pour tuer un chien d'une dizaine de kg. Ces faits doivent inciter à une extrême prudence dans l'administration des solutions hypertoniques. Récemment L. Binet a montré les avantages que possédait la solution de Na Cl à 10 % sur celle à 20 % quant aux chocs possibles d'injection. Il faut rapprocher de ces faits expérimentaux l'observation clinique publiée récemment par notre Maître, M. le professeur agrégé Wilmoth, et par Le Melle-tier. Un de leurs malades, opéré de gastrectomie, reçut 40 cc. de la solution de Na Cl à 10 % par voie intraveineuse et deux lavements de 40 cc. d'une solution à 20 %. Il mourut en présentant une deshydratation extrême accompagnée de diarrhée cholériforme.

INTOXICATION PAR L'EAU DE VICHY

(SOURCE GRANDE GRILLE)

C'est au griffon même (1) que nous avons étudié le pouvoir toxique de la Source Grande Grille pour les animaux de laboratoire.

Voici les résultats obtenus chez le lapin et chez le chien. (Tableau V)

TABEAU V

INTOXICATION PAR L'EAU DE VICHY (SOURCE GRANDE GRILLE)

Voie gastrique

Animal Lapin	Poids en kg.	Quantité en cc	Urines en cc	Durée	Symptômes	Dose mortelle par kg.
1	3,3	650	270	8 h.	Somnolence	
1	3,1	580	400	7 h. 30	Mort acid.	
2	3,1	770	515	8 h.	Myoclonies	
2	2,7	1.400	905	6 h.	Somnolence.	
2	2,6	1.400	non rec.	6 h.	Somnolence	
2	2,4	1.740	1.400	9 h.	Somnolence	
2	2,4	500			Mort acid.	
3	3,3	770	565	7 h. 30	Moins vif	
3	2,5	1.400	1.015	8 h.		
3	2,3	1.700	1.100	4 h.		
3	2,1	2.760	1.650	6 h. 45	Mort	1.314 cc.
4	2,9	1.850		3 h.	Mort par O. A. P.	637 cc.

Voie intraveineuse

Lapin	2,5	1.680	735	7 h.	Mort	672 cc.
Chien	28	14.000	non rec.	5 h.	Mort	500 cc.

(1) Ces recherches ont été faites dans le laboratoire des Recherches Hydrologiques de la Compagnie Fermière de Vichy que nous remercions ainsi que le Docteur Lescœur, Directeur de ce laboratoire.

Le fait essentiel, qui se dégage de ses résultats, c'est la tolérance remarquable du lapin et du chien à l'égard de la Source Grande Grille.

Chez le lapin, par la voie gastrique la dose mortelle par kg. de poids passe de 280 cc. dans le cas de l'eau distillée à 1.314 cc. pour la Grande Grille et par la voie intraveineuse respectivement de 69 cc. à 672 cc.

Chez le chien la différence est moins forte, l'indice montant seulement de 117 à 500 cc. par la voie intraveineuse.

Il nous a été extrêmement difficile de réaliser des intoxications mortelles avec la Grande Grille. Nous avons été obligé, pour arriver à nos fins, de dépasser de beaucoup la dose habituelle de 100 cc. par kg. de poids et par heure. Et jusqu'à une phase avancée de l'expérience les animaux sont restés vifs.

Tout en nous gardant de transposer les résultats de l'expérimentation à la clinique, on peut affirmer que l'organisme normal tolère une quantité massive de la Source Grande Grille sans aucun trouble.

La deuxième observation importante, que l'on peut faire en étudiant ces résultats, est le pouvoir diurétique de l'eau de Vichy. Alors que dans les intoxications avec l'eau distillée nous n'obtenons jamais d'urines en employant la voie intraveineuse et de très faibles quantités lorsque l'on utilise la voie gastrique, avec la Grande Grille au contraire nous avons constaté à plusieurs reprises chez le lapin une diurèse atteignant 250 cc à l'heure par kg. d'animal, si l'eau est

ingérée, et 150 cc. à un certain moment de l'expérience si l'eau est injectée. Au lieu d'être sanglantes, comme dans l'intoxication par l'eau distillée, les urines restent claires.

De plus, en étudiant les éliminations rénales de nos animaux, nous avons pu confirmer les travaux de Fiessinger, Gajdos et Panayotopoulos en observant que la diurèse par voie intra-veineuse n'était jamais aussi importante que la diurèse par voie digestive et qu'elle était d'autant plus faible et plus tardive que l'injection avait été plus rapide.

En dehors de ces deux faits principaux, l'un touchant la tolérance de la Source Grande Grille, l'autre concernant la diurèse, nous avons fait quelques remarques moins importantes.

En étudiant le tracé de pression artérielle d'un chien soumis à des injections massives de Source Grande Grille, nous avons été frappés par l'absence d'action vasculaire vraiment nette de cette eau minérale. Tantôt la pression artérielle reste stable, tantôt elle s'élève légèrement au début de l'expérience pour diminuer ensuite à la phase ultime de l'intoxication. Fleig avait déjà fait cette même constatation.

Plus intéressante sont les modifications des oscillations cardiaques. Vers le milieu de l'expérience environ le tracé de pression artérielle perd la forme régulière qu'il avait au début. Les pulsations cardiaques se ralentissent et s'amplifient. Sur le cylindre s'inscrivent de véritables « coups de pompe » dont l'ampli-

tude peut atteindre 5 cm et qui donnent au graphique un aspect très particulier.

Le tracé respiratoire, obtenu à l'aide du pneumographe de Tournade, subit également des modifications très importantes. Dès le début de l'injection intraveineuse de la Source Grande Grille la respiration s'accélère et augmente d'amplitude. L'arythmie respiratoire n'apparaît que vers la fin de l'intoxication. Les mouvements respiratoires s'arrêtent avant les battements cardiaques. Cette augmentation de la fréquence et de l'amplitude respiratoire ne doit pas étonner, si l'on songe, à la quantité importante de CO_2 contenue dans la Grande Grille prise au griffon.

Enfin il nous reste à signaler que des ingestions répétées et non mortelles de Grande Grille produisent chez les lapins, qui y sont soumis, une diarrhée importante et surtout un amaigrissement rapide. Fleig avait déjà noté que l'amaigrissement était plus marqué chez les animaux de laboratoire avec les eaux alcalines qu'avec les autres eaux. Il voyait dans ce fait une preuve de l'action plus spéciale de ces eaux sur les phénomènes nutritifs. Cet amaigrissement sous l'influence de l'eau de Vichy n'est d'ailleurs pas une notion connue des seuls expérimentateurs. Il y a bien longtemps qu'en clinique des faits semblables ont été mis en évidence. Ce sont eux qui servirent de base à la retentissante communication de Trousseau sur la « cachexie alcaline ».

En ce point de notre étude, si nous avons mis en évidence l'importance de la quantité et de la concen-

iration moléculaire dans la production de l'intoxication par l'eau, il nous reste à préciser le facteur qualitatif.

INTOXICATION PAR LA SOLUTION DE Na Cl EQUIMOLECULAIRE A LA GRANDE GRILLE

Pour apprécier les propriétés biologiques de l'eau nous avons étudié l'intoxication avec une solution de même concentration moléculaire que la Grande Grille. D'après l'analyse du regretté Professeur Urbain cette solution équimoléculaire doit contenir 5,35 gr. de Na Cl par litre.

TABLEAU VI

INTOXICATION PAR LA SOLUTION DE Na Cl EQUIMOLECULAIRE A LA GRANDE GRILLE

Voie gastrique

Animal	Poids en kg.	Quantité	Urines en cc	Durée	Symptômes	Dose mortelle par kg.
Lapin						
13	3,4	2.000 cc.		5 h.	M. p. O. A. P.	647 cc.
14	2,8	3.400 cc.	2.000	8 h. 40	Mort	1.214 cc.

Voie intraveineuse

Lapin						
11	2,6	2.150 cc.	780	4 h. 40	Mort	827 cc.
Chien						
2	7,9	5.000 cc.		3 h.	Mort	632 cc.
5	13,3	10.000 cc.		3 h.	Mort	751 cc.

Par la voie intraveineuse la solution équimoléculaire est donc mieux tolérée que la Source Grande Grille. La dose mortelle par kg. passe chez le lapin de 672 cc. à 827 cc. et chez le chien de 500 cc. à 700 cc. en moyenne. Par la voie gastrique nous observons au contraire que la solution équimoléculaire est un peu moins bien supportée. La dose mortelle pour le lapin s'abaisse de 1.314 à 1.214 cc.

Nous nous sommes demandé si l'explication de cette meilleure tolérance de la solution de Na Cl équimoléculaire de la Grande Grille par voie intraveineuse ne résidait pas dans une variation d'hydrémie.

Nous avons eu recours pour mesurer l'hydrémie au dosage de l'hémoglobine par l'appareil très précis de Hellig.

Avec la solution équimoléculaire de Na Cl l'hémoglobine d'un chien de 14 kg. passe de 108 % au début de l'expérience à 88 % après l'injection intraveineuse de 3 litres de solution.

Avec la Grande Grille injectée à un chien de 28 kg. l'hémoglobine tombe de 106 % à 45 % après une quantité d'eau minérale équivalente (6 litres).

L'hydrémie provoquée par la Grande Grille est donc deux fois supérieure à celle obtenue avec la solution de Na Cl équimoléculaire à la Grande Grille.

Il faut rapprocher de ce résultat une expérience de Billard, rapportée récemment par P. Ferreyrolles, qui met en évidence les différences considérables d'imbibition tissulaire obtenues avec une eau miné-

rale et une solution de même concentration moléculaire : une grenouille plongée dans une solution de Na Cl à 5 pour 1.000 s'œdématie et peut doubler de poids; le même animal dans une eau minérale bicarbonatée sodique de concentration moléculaire égale, ne s'œdématie pas ou du moins très lentement.

Il semble donc que la solution de Na Cl ait pour les tissus une affinité plus grande, un tropisme plus accentué que l'eau minérale de même concentration moléculaire.

C'est cette différence d'affinité tissulaire que nous invoquons pour expliquer les variations d'hydrémie observées avec la Grande Grille et sa solution équimoléculaire.

La Source Grande Grille injectée par voie intraveineuse ne sortirait pas aussi rapidement et aussi facilement du système vasculaire que la solution de Na Cl qui, en raison de son affinité tissulaire supérieure, se répartirait presque aussitôt dans l'organisme. L'eau de Vichy provoquerait ainsi, comme nous l'avons mis en évidence, une hydrémie plus précoce et plus importante que celle obtenue avec la solution équimoléculaire de Na Cl.

C'est également une différence d'affinité tissulaire qui peut expliquer que la Source Grande Grille soit mieux tolérée par voie digestive que sa solution équimoléculaire en Na Cl. Les mêmes phénomènes auraient lieu dans les vaisseaux et au niveau du tube digestif. La Source Grande Grille ne passerait pas aussi rapidement de la lumière intestinale dans le

système circulatoire que la solution équimoléculaire. Elle séjournerait plus longtemps dans l'intestin avant d'être absorbée. Les manifestations toxiques, comme nous l'avons observé, seraient plus tardives avec la Source Grande Grille qu'avec sa solution équimoléculaire en Na Cl.

Les propriétés biologiques de l'eau interviennent ainsi d'une façon sensible dans l'intoxication par l'eau. Il faut donc placer le facteur qualitatif à côté de la quantité et de la concentration moléculaire parmi les causes de la toxicité de l'eau.

INTOXICATION PAR L'EAU DE VITTEL

(GRANDE SOURCE)

Nous avons réalisé quelques intoxications avec l'eau de Vittel Grande Source. (1,2 gr. de minéralisation).

Voici les résultats obtenus. (Tableau VII).

TABLEAU VII

INTOXICATION PAR L'EAU DE VITTEL GRANDE SOURCE

Voie gastrique

Animal Lapin	Poids en kg.	Quantité	Durée	Symptômes	Dose mortelle par kg.
19	2,5	1.150 cc.	3 h.	Mort	460 cc.

intraveineuse

Lapin					
18	2	560 cc.	3 h.	Mort	280 cc.
Chien	7,8	2.100 cc.	3 h.	Mort	269 cc.

La symptomatologie de ces intoxications n'a rien eu de particulier.

L'eau de Vittel injectée par voie intraveineuse s'est révélée avoir une légère action hypertensive et cardiotonique, que l'on peut attribuer à la notable quantité de Ca contenue dans cette eau.

INTOXICATION PAR L'EAU DE LA BOURBOULE

(SOURCE CHOussy-PERRIÈRE)

Les premières recherches expérimentales sur la tolérance des eaux de la Bourboule sont dues à Billardet à Ferreyrolles qui en 1905 remarquèrent que pour les poissons « une solution se rapprochant aussi exactement que possible de l'analyse de l'eau de la Bourboule était d'une toxicité beaucoup plus grande que l'eau de la Bourboule naturelle. » Mais, comme ils le dirent eux-mêmes, Billard et Ferreyrolles n'eurent pas en vue de rechercher la dose mortelle de l'eau de la Bourboule. Ils constatèrent seulement que chez le lapin et le cobaye la tolérance de la Source Choussy-Perrière par injection intraveineuse et intra péritonéale, était plus grande et qu'elle s'accompagnait de diurèse.

Quelque temps plus tard, Fleig remarqua également que les eaux de la Bourboule, l'eau de Croizat en nature et l'eau de Choussy-Perrière, après l'avoir isotonisée, pouvaient être injectées dans le sang rapidement et en grande quantité sans effet toxique. A un lapin de 2 kg. 270 il injecta en 15 minutes 450 cc. d'eau de Croizat (qui contient 3 gr. de Na Cl de plus

par litre que l'eau de Choussy-Perrière) sans constater de symptômes d'intoxication. Mais Fleig non plus ne rechercha pas la dose mortelle d'eau de la Bourboule.

Nos travaux personnels portent sur des intoxications aiguës et une intoxication chronique avec l'eau de la Bourboule.

Avant d'entrer dans le détail de ces expériences, il est un fait essentiel sur lequel il est nécessaire d'insister : c'est que l'eau de la Bourboule, selon la classification de Fleig, est une eau à minéralisation spéciale et que la source Choussy-Perrière, par ses 28 milligrammes d'arséniate de soude par litre, peut avoir une action toxique en dehors de toute manifestation de pléthore aqueuse. Il est certain que dans le cas de l'intoxication chronique, que nous avons réalisée, notre lapin est mort non d'une surcharge aqueuse mais d'une intoxication arsenicale.

Par contre dans les intoxications aiguës le rôle de l'arsenic ne semble pas avoir été prépondérant. De tous les phénomènes observés en ce cas seule la diarrhée pourrait avoir une étiologie arsenicale. Mais, comme nous le verrons à propos de l'intoxication chronique cette diarrhée apparaît après l'ingestion de doses relativement peu toxiques et cesse quelque temps après la fin de l'expérience. De plus elle n'a pas les caractères de la diarrhée survenant lors des intoxications arsenicales aiguës.

Des diverses eaux minérales que nous avons étudiées, c'est la source Choussy-Perrière de la Bour-

boule qui, malgré sa haute teneur en arsenic, s'est révélée l'eau la mieux tolérée par les animaux de laboratoire. Plus encore qu'avec la Source Grande Grille il nous a été difficile de réaliser des intoxications avec cette eau. Par la voie gastrique nous avons dû attendre 19 heures avant d'obtenir la mort de l'animal. La dose mortelle s'est élevée à 1.550 cc. par kg. de poids dans ce cas et à 909 cc. pour la voie intraveineuse.

Cette tolérance remarquable est due certainement à la concentration moléculaire assez élevée de la Source Choussy-Perrière (près de 3 gr. de Na Cl et 3 gr. de Bicarbonate de Na par litre). Mais il n'est pas douteux qu'avec des eaux se rapprochant davantage de l'isotonie, telles que la Source Croizat de la Bourboule, les eaux de Balaruc et d'Uriage, on aurait obtenu des doses mortelles plus élevées.

Voici les résultats des expériences faites avec la Source Choussy-Perrière. (Tableau VIII).

TABLEAU VIII

INTOXICATION AIGUE PAR L'EAU DE LA BOURBOULE
(SOURCE CHOussy-PERRIÈRE)

Voie gastrique

Animal Lapin	Poids en kg.	Quantité d'eau	Durée	Symptômes	Dose mortelle par kg.
27	1,87	2.900 cc.	19 h.	Mort	1.550 cc.

Voie intraveineuse

Lapin	Poids en kg.	Quantité d'eau	Durée	Symptômes	Dose mortelle par kg.
17	3,63	3.300 cc.	6 h.	Mort	909 cc.

L'intoxication chronique que nous avons réalisée avec la Source Choussy-Perrière de la Bourboule, est la seule expérience de ce genre dans nos travaux. Nous l'avons obtenue, pour ainsi dire involontairement, par la succession de tentatives d'intoxications aiguës qui, du fait de la tolérance remarquable de l'eau de la Bourboule, n'ont pas abouti à la mort de l'animal.

Il n'est pas douteux qu'au point de vue strictement hydrologique, c'est l'intoxication chronique qui peut donner les renseignements les plus intéressants. Elle permet d'éliminer l'action mécanique de la pléthore aqueuse et les lésions tissulaires aiguës qui en résultent et qui, comme nous le verrons, ne varient guère selon les eaux minérales employées. L'intoxication chronique isole et met en évidence l'action viscérale de l'eau. Les différentes lésions ou modifications histologiques ont le temps de s'organiser.

S'il existe, le point d'attaque de l'eau pourra ainsi être défini. Cette question de l'intoxication chronique sera reprise par nous dans un travail ultérieur.

Dans l'expérience que nous avons réalisée, l'animal (un lapin de 2,65 Kg.) a reçu en 8 jours par voie gastrique 4.100 cc de la Source Choussy-Perrière en 4 prises d'un litre environ. La quantité d'arséniate de soude ainsi absorbée fut donc de 114.8 milligrammes.

Dès la première prise d'eau l'animal parut fatigué. A la suite de la deuxième prise il fut atteint d'une parésie des membres postérieurs. Sachant la facilité, avec laquelle sous l'influence d'une cause minime les

lapins présentent une paralysie du train postérieur, nous nous gardâmes d'étiqueter polynévrite arsenicale un tel symptôme. Cette attitude fut justifiée par l'évolution de la parésie qui rétrocéda au bout de deux jours. Dès ce moment jusqu'à sa mort l'animal ne mangea plus et resta immobile et abattu dans le fond de sa cage. Malgré ce jeûne le poids de l'animal s'éleva à 2.95 kg., phénomène lié sans doute à un œdème d'origine rénale.

En ce qui concerne l'intoxication chronique, nous n'avons fait que jeter les bases d'un travail qui doit recevoir un grand développement. Particulièrement pour l'eau de la Bourboule, il sera intéressant de comparer l'action toxique de cette eau et celle d'une quantité équivalente d'arséniate de soude.

INTOXICATION PAR L'EAU DE CHALLES

Piéry, Bonnamour, Milhaud et Mlle Guignonnet ont étudié les premiers la toxicité de l'eau de Challes en injection intraveineuse chez le lapin. Comme ils l'ont dit eux-mêmes, ils ne se sont pas préoccupés de fixer exactement la dose mortelle de l'eau de Challes mais ils ont insisté sur l'importance de la vitesse d'injection dans le déterminisme des accidents toxiques.

D'après Piéry et ses collaborateurs, l'injection de 5 cc d'eau de Challes dans les veines de lapins pesant environ 2.650 grs est compatible avec la vie si la vitesse d'injection est égale au minimum à 40 secondes, est mortelle si l'injection est poussée entre 20 et 30 secondes.

Piéry et ses collaborateurs ont observé en outre d'importantes modifications de la respiration et de l'électrocardiogramme au cours des injections intraveineuses d'eau de Challes.

Dans une première phase on observe d'abord un ralentissement de rythme et une augmentation de l'amplitude respiratoire. A cette première phase succède une période dyspnéique. Et la mort survient

après une baisse accentuée de la pression artérielle par arrêt de la respiration tandis que le cœur continue à battre pendant un certain temps. Langénieux a démontré expérimentalement que ces modifications respiratoires étaient imputables à la forte proportion de H₂S contenue dans cette eau (0,239 gr. par litre).

Le tracé électrocardiographique est particulièrement troublé au cours des intoxications mortelles par l'eau de Challes. La bradycardie se manifeste dès la fin de l'injection.

Elle devient progressivement considérable au point qu'on n'enregistre plus qu'un battement toutes les 15 secondes, puis elle diminue jusqu'à faire place à un rythme normal. A l'approche de la mort, les battements s'espacent à nouveau de plus en plus. A ce moment le rythme présente de l'augmentation de l'intervalle P R (bloc partiel par retard de transmission) puis de la dissociation auriculo-ventriculaire (bloc total à 2/1).

Piéry et ses collaborateurs émettaient l'hypothèse que cette dissociation auriculo-ventriculaire était sous la dépendance d'un trouble de conduction du faisceau de His, mais qu'elle pouvait être subordonnée aussi à un fonctionnement anormal du pneumo-gastrique.

M. le Professeur Villaret et notre Maître, M. le Professeur agrégé Justin-Besançon, ont apporté la preuve expérimentale de l'excitation du vague produite par l'injection intraveineuse d'eau de Challes.

Chez un chien normal l'injection intraveineuse

d'eau de Challes produit une chute de la pression artérielle avec bradycardie et arythmie, suivie d'une hypertension longtemps persistante, et des modifications importantes des tracés auriculaire et ventriculaire. Par contre, sur l'animal atropinisé, on observe bien une chute de la pression artérielle, mais il ne se produit plus aucune action vagale, en particulier ni bradycardie, ni arythmie.

Nos expériences ont confirmé les observations de Piéry et de ses collaborateurs concernant l'action de l'eau de Challes sur la respiration. La dyspnée des animaux a été particulièrement intense et, comme Piéry l'avait déjà remarqué, il s'est produit un dégagement d'hydrogène sulfuré par les voies respiratoires après injection intraveineuse d'eau de Challes.

Nous avons obtenu les résultats suivants : (tableau IX).

TABLEAU IX

INTOXICATION PAR L'EAU DE CHALLES

Voie gastrique

Animal	Poids en kg.	Quantité d'eau	Durée	Symptôme	Dose mortelle par kg.
Lapin 1	3,2	800 cc.	2 h. 15	Mort	250 cc.

Voie intraveineuse

Lapin 23	2,4	690 cc.	3 h. 40	Mort	* 287 cc.
----------	-----	---------	---------	------	-----------

Ces résultats ont ceci de particulier que les doses mortelles pour la voie gastrique et pour la voie intra-

veineuse au lieu d'être très différentes comme dans les autres intoxications, sont sensiblement égales et que, d'autre part, elles sont basses malgré la minéralisation assez importante de l'eau. Il faut attribuer ces faits à la composition de l'eau de Challes qui, comme l'eau de la Bourboule, est une eau à minéralisation spéciale. Ce n'est pas la concentration moléculaire qui joue un rôle prépondérant dans l'intoxication, mais les 53 centigrammes de monosulfure de Na contenus dans cette eau. L'animal meurt du soufre et non de l'eau.

INTOXICATION PAR L'EAU DE LA PRESTE

Avec l'eau de la Preste nous avons réalisé des intoxications par voie gastrique et par voie intraveineuse. Nous avons comparé ces résultats avec ceux obtenus avec une solution de NaCl équimoléculaire à l'eau de la Preste.

La principale objection que l'on peut opposer à ces expériences c'est que toutes, sauf une, ont été faites loin du griffon. L'eau de la Preste est en effet une eau oligométallique, thermale, radioactive dont les propriétés physico-chimiques sont très différentes si on les étudie à la source ou dans un laboratoire avec de l'eau transportée. Cette différence d'action est particulièrement sensible dans l'intoxication par l'eau, comme le prouve la seule expérience faite avec de l'eau « vivante ».

Cependant, avec de l'eau rapidement expédiée de la Preste à Paris nous avons pu obtenir, dans la majorité des cas, des modifications notables de la pression artérielle. Dans le cas du chien n° 1 la tension artérielle maxima qui était de 13 au début de l'expérience s'est élevée à 22 vers la fin de l'intoxication. Cette hy-

pertension considérable au cours d'une intoxication par l'eau est un phénomène que nous n'avons observé qu'avec l'eau de la Preste.

Ce fait expérimental est à rapprocher du relèvement de la tension artérielle que l'on remarque chez les malades atteints d'infection urinaire soumis à une cure d'eau de la Preste. Il n'est pas rare que la pression maxima passe de 10 à 14 sous l'influence du traitement.

Nous avons recherché le mécanisme de cette hypertension. Nous nous sommes demandé, en particulier, si elle n'était pas due à une adrénalino sécrétion. Notre tâche a été rendue difficile parce que, dans un certain nombre de cas, la tension artérielle des chiens n'a pas été modifiée par l'injection intraveineuse d'eau de la Preste.

Dans les cas positifs on observe, lors de l'injection rapide de cette eau, une hypertension primitive suivie d'une hypotension réactionnelle d'origine vagale et, plus tard, hypertension secondaire persistant assez longtemps.

L'yohimbinisation de l'animal (2 mgr par kg) inverse cette hypertension secondaire, la transformant en une hypotension modérée qui dessine sur le tracé une courbe d'assez longue amplitude. D'après ces résultats il semblerait donc que l'eau de la Preste provoquât une sécrétion d'adrénaline.

Nous avons obtenu les résultats suivants : (tableau X).

TABLEAU X

INTOXICATION PAR L'EAU DE LA PRESTE

Voie gastrique

Animal	Poids en kg.	Quantité d'eau	Durée	Symptômes	Dose mortelle par kg.
<i>Eau transportée.</i>					
Lapin 25	2	650 cc.	4 h.	Mort	325 cc.
<i>Au griffon.</i>					
Lapin 26	2	800 cc.	8 h.	Santé appar.	

Voie intraveineuse

Lapin 20	2,25	270 cc.	1 h.	M, p. O. A. P.	120 cc.
Lapin 21	2,27	565 cc.	3 h.	Mort	248 cc.
Chien 1	7,8	1.645 cc.	4 h.	Mort	210 cc.

INTOXICATION AVEC UNE SOLUTION DE NaCl

ÉQUIMOLÉCULAIRE A L'EAU DE LA PRESTE

Voie intraveineuse

Lapin 22	1,7	430 cc.	2 h. 15	Mort	252 cc.
Lapin 24	2	450 cc.	2 h. 15	M. p. O. A. P.	225 cc.

Ces résultats montrent :

1° La facilité relative avec laquelle on produit des intoxications avec l'eau de la Preste, ce qui est en rapport avec la faible minéralisation de cette eau (0,13 gr. par litre).

2° La différence d'action entre l'eau vivante et l'eau transportée. Au laboratoire nous trouvons une dose mortelle de 325 cc par kg. Au griffon l'animal supporte sans trouble 400 cc par kg.

3° La similitude des résultats obtenus avec l'eau de la Preste transportée et sa solution équimoléculaire en NaCl. Il n'est pas douteux, d'après ce que nous venons de voir, que les propriétés biologiques de l'eau de la Preste seraient apparues si nous avions pu faire tous nos travaux en griffons.

ÉTUDE MACROSCOPIQUE ET HISTOLOGIQUE
DES LÉSIONS PRODUITES PAR L'INTOXICATION PAR L'EAU

L'introduction dans l'organisme d'une quantité de liquide supérieure à la capacité d'excrétion produit au niveau des organes un certain nombre de lésions qui, dans leur aspect général, se ressemblent toutes. Suivant la voie d'introduction, suivant la concentration moléculaire de l'eau on observe des différences qui donnent une note particulière au tableau de l'autopsie. Mais, grossièrement, on peut dire qu'il existe un *syndrome lésionnel de la pléthore aqueuse*.

Ce syndrome est formé de quatre éléments principaux : la congestion hépatique, la congestion rénale, l'œdème pulmonaire et l'œdème cérébral.

1° La congestion hépatique.

Le foie est toujours augmenté de volume. Cette hépatomégalie peut prendre des proportions considérables. Quand on coupe le foie, une très grande quantité de sang s'écoule au niveau de la section. Sous l'influence de cette saignée, les dimensions du lobe diminuent sensiblement et la couleur du tissu hépatique qui était violacée redevient brunâtre.

2° La congestion rénale.

Le rein également est toujours augmenté de volume. Du sang s'échappe à la coupe. Mais, pour cet organe, les modifications de couleur sont assez nettes suivant la concentration du liquide ingéré ou injecté. Plus la solution est hypotonique, plus le rein est rouge et hémorragique.

3° L'œdème pulmonaire.

Les lésions pulmonaires sont constantes dans l'intoxication par l'eau. Une seule fois nous avons constaté une intégrité absolue du poumon après une administration massive d'une solution saline isotonique par voie intraveineuse. Dans la plupart des cas on observe un œdème aigu du poumon typique. Les poumons et la trachée sont remplis d'une abondante mousse rosée. Rarement les lésions sont plus discrètes consistant en une infiltration hémorragique d'une base pulmonaire. Habituellement la surface du poumon est couverte d'un pointillé hémorragique, surtout à sa partie inférieure.

4° L'œdème cérébral.

Plus que les lésions histologiques, si difficiles à mettre en évidence à moins d'employer des techniques très particulières, c'est l'examen macroscopique qui fait porter habituellement le diagnostic d'œdème cérébral. Au cours de nos autopsies nous avons toujours constaté des modifications du cerveau, d'autant

plus importantes que l'introduction du liquide avait été plus abondante. Au lieu d'avoir une teinte légèrement rosée il était pâle. Et surtout il était plaqué contre la table osseuse sans espace de séparation. Son poids enfin était supérieur à la normale.

A côté de ces lésions fondamentales l'autopsie permet, dans la plupart des cas, de mettre en évidence un certain nombre d'autres caractères :

l'œdème tissulaire généralisé,

la distension du cœur droit,

la surcharge circulatoire veineuse particulièrement importante au niveau du système porte quand l'intoxication a été réalisée par la voie digestive.

de l'ascite, surtout si l'on a utilisé la voie digestive,

la distension gastrique et intestinale dans le même cas.

Les glandes endocrines (thyroïde, hypophyse, surrénale) ne présentent pas de lésions particulières. Elles sont atteintes au même titre que les autres organes.

Telles sont, d'une façon générale, les lésions observées au cours d'une intoxication par l'eau.

Nous allons envisager maintenant les modifications qu'apportent à ce syndrome les eaux minérales et les solutions que nous avons employées dans nos expériences.

1° Intoxication par l'eau distillée

Comme dans l'étude des symptômes et des doses mortelles nous assimilerons l'eau de minéralisation inconnue employée par les auteurs américains à de l'eau distillée.

A. Voie gastrique.

Rowntree n'aurait observé aucune altération notable des organes après intoxication par cette voie. Il décrit seulement « une excessive humidité dans la pulpe du rein et du foie ». Et, d'après lui, on ne peut discerner aucune altération microscopique nette.

Nos observations personnelles s'opposent formellement à ces assertions. L'eau distillée nous a donné, par voie gastrique, des lésions considérables. Le caractère fondamental de ces lésions est d'être hémorragiques. Les reins, la thyroïde sont violacés, les urines sanglantes.

B. Voie intraveineuse.

La note hémorragique s'accroît encore.

C. Voie rectale.

Helwig, Schutz et Curry ont étudié d'une façon très approfondie l'anatomie pathologique de l'intoxication par l'eau à propos de leur cas humain et de leurs expériences sur les animaux.

a) Le cas humain de Helwig, Schutz et Curry.

L'autopsie de leur malade aurait été faite juste une heure après la mort (?).

1° Examen macroscopique :

Le foie est augmenté de volume (1.800 gr.). Sa surface de section est brillante et humide. La vessie est distendue contenant 400 cc. d'urine. Les poumons sont « crépitants » à la palpation. Il n'y a pas d'épanchement pleural ou péricardique.

Le cerveau a retenu particulièrement l'attention de Helwig et de ses collaborateurs. La dure-mère est tendue. Les espaces sous-arachnoïdiens sont dépourvus de liquide céphalo-rachidien. La pie-mère est exsangue. Les circonvolutions sont aplaties, les sillons comblés. L'aspect extérieur est celui d'une hydrocéphalie mais la section montre que les ventricules sont petits contenant une très faible quantité de liquide. Les plexus choroïdes, au contraire, sont volumineux et œdémateux. La coupe du cerveau a un aspect humide. Il aurait été difficile de faire une distinction entre les substances grise et blanche. Il n'y a ni hémorragie ni ramollissement cérébraux. Le cerveau pèse 1.440 grs.

2° Etude histologique.

Les poumons contiennent des corps amylacés dans les alvéoles. Les capillaires alvéolaires sont distendus par des cellules rouges.

Le foie a ses capillaires dilatés et remplis de corps ovales, probablement des restes de globules rouges peu ou pas colorés.

Il existe un œdème léger de la plus grande partie des cellules tubulaires du rein.

Le cerveau est fortement altéré. On note une augmentation des espaces périvasculaires et périneuraux, de la vacuolisation du stroma. Les plexus choroïdes sont œdématisés. Il existe un gonflement et une vacuolisation des cellules épendymaires, un œdème important du tissu conjonctif sous épendymaire.

2° Intoxication par les solutions isotoniques et hypertoniques et par le sérum glucosé hypertonique, injectés par voie intraveineuse.

A. Solution de NaCl à 1/100.

Des observations de Cutting et de ses collaborateurs faites à l'autopsie des chats soumis aux injections intraveineuses massives d'une solution de NaCl à 1/100, il faut détacher les points suivants :

Il existe un épanchement péritonéal et pleural, un œdème « gélatineux » entre les feuillets du mésentère et dans l'espace rétropéritonéal. Le rein est pâle, tendu. Les urines sont claires. Les poumons sont hémorragiques au niveau de leurs lobes inférieurs et, de leur section, s'échappe un liquide mousseux. Pour Cutting il n'y aurait pas d'œdème cérébral.

Les lésions que nous avons observées personnellement sont en contradiction avec les résultats obtenus par Cutting sur deux points :

1° Il existe indubitablement de l'œdème cérébral. Le poids du cerveau, qui est normalement de 8 grs pour un lapin d'environ 2 kgs, s'est élevé dans notre expérience à 10,1 grs. De plus l'aspect du cerveau indiquait l'existence d'œdème cérébral. Mais cet œdème n'a pu être constaté lors de l'examen histologique. Ce fait n'est pas pour nous surprendre : des cas semblables ont été observés en pathologie humaine. La raison de cette contradiction entre les résultats de l'examen macroscopique et ceux de l'examen histo-

logique réside dans les méthodes de fixation et de déshydratation qui précèdent la coloration des pièces.

2° Les poumons étaient normaux sans trace d'œdème ni d'hémorragie.

B. Liquide de Locke rendu isovisqueux par l'addition de gélatine ou de gomme :

M. le Professeur Roger a observé dans ce cas deux groupes de lésions : de l'œdème pulmonaire et des hémorragies viscérales.

C. Solution de NaCl à 1/10.

L'autopsie montre un minimum de lésions : les reins sont gros, pâles et humides, les vaisseaux intestinaux distendus et violacés. Les altérations des poumons, si elles existent, sont extrêmement discrètes.

D. Solution de glucose à 47/100.

Nous avons constaté une abondante hémorragie intrapéritonéale, un léger œdème pulmonaire de la congestion hépatique. Les reins étaient augmentés de volume et pâles.

3° Intoxication par l'eau de Vichy (Source Grande Grille)

Le tableau ne diffère pas de celui que nous avons tracé au début de ce chapitre. Signalons le cas curieux d'une expérience faite à très grande vitesse (12 cc par minute) qui n'a d'ailleurs pas été mentionnée dans les précédents résultats, où l'animal, un lapin de 3 kgs,

mourut après l'injection intraveineuse de 180 cc d'eau de Vichy, de paralysie de l'ensemble du système vasomoteur. Tous les viscères étaient congestionnés et hémorragiques à un degré jamais encore observé. L'œdème était particulièrement net.

4° Intoxication par l'eau de la Bourboule (Source Choussy Perrière).

Les traits particuliers de l'intoxication aiguë par l'eau de la Bourboule sont un énorme œdème tissulaire et l'importance de la dilatation cardiaque.

Quant à l'intoxication chronique, deux lésions la caractérisent : la myocardite et la réduction de la corticule rénale.

5° Intoxication par l'eau de Vittel (Grande Source)

Aucune lésion spéciale n'a été constatée.

6° Intoxication par l'eau de Challes

Piery et ses collaborateurs ont insisté sur les lésions pulmonaire des animaux morts d'injections intraveineuses d'eau de Challes. Ces lésions sont d'ailleurs semblables à celles observées après des injections de soufre colloïdal, de monosulfure de sodium ou l'inhalation d'un mélange d'air et d'hydrogène sulfuré.

Histologiquement on constate une vaso-dilatation intense avec des zones hémorragiques disséminées dans le tissu pulmonaire, la présence d'un exsudat dans les alvéoles.

Chez les lapins traités chroniquement, les parois alvéolaires sont élargies, les vaisseaux sont dilatés et il existe en outre une énorme infiltration hémorragique qui pénètre entre les parois alvéolaires.

Les autopsies, que nous avons pratiquées, nous ont révélé aussi bien par la voie intraveineuse que par la voie gastrique l'importance de la congestion et des hémorragies viscérales.

Histologiquement les lésions suivantes ont été constatées par Monsieur le Docteur Albot après une intoxication par la voie intraveineuse.

Corps thyroïde : les veines thyroïdiennes sont très congestionnées. Il existe une raréfaction de la colloïde qui devient pâle ou manque. L'épithélium est notablement épaissi.

Hypophyse : pas de lésions grossières.

Poumons : œdème aigu. Une exudation séreuse avec des hématies emplit les alvéoles et les bronches. Les vaisseaux et capillaires pulmonaires sont congestionnés, les cellules du revêtement épithélial turgescentes. En certains points on note des infarctissements de globules rouges réalisant une véritable apoplexie pulmonaire.

Foie : Cirrhose coccidiosique avec sclérose des gros espaces portes. Il existe quelques ilots de cellules clarifiées traduisant la présence d'une hépatite. Mais il est difficile de savoir si ces lésions sont dues à la coccidiose ou à l'intoxication par l'eau de Challes.

Reins : Le tissu conjonctif est normal. Il n'y a pas de congestion accentuée des capillaires mais un œdè-

me interstitiel considérable qui dissocie les tubes les uns des autres. Les glomérules sont sensiblement normaux. Les tubes sont atteints d'une légère néphrite épithéliale caractérisée par de la dégénérescence granuleuse et une desquamation à l'intérieur des tubes de débris albumineux provenant du pôle sécrétant des tubes. Les lésions de néphrite sont particulièrement accentuées sous la capsule.

Cerveau : son aspect est normal.

7° Intoxication par l'eau de la Preste

Les lésions de congestion et d'hémorragie sont très importantes chez les animaux ayant subi une intoxication par l'eau de la Preste. Ceci est dû sans doute à la très grande hypotonie de l'eau.

Les lésions histologiques que Monsieur le Docteur Albot a constatées chez un lapin mort d'une intoxication par la voie gastrique ressemblent à celles que nous venons de décrire. Il existe cependant quelques particularités.

Rein : On note une distension lacunaire considérable dans les espaces interstitiels, plus accentuée que dans le cas précédent. L'espace virtuel entre le peloton vasculaire et la capsule de Bowmann est notablement agrandi. Les lésions de néphrite épithéliale sont très accentuées dans la région sous capsulaire. Elles prennent là le type de dégénérescence vacuolaire.

Une semblable vacuolisation cellulaire au niveau du rein a été obtenue par Mayer et Rathery par l'in-

jection à des chiens, des lapins et des rats de diverses substances provoquant une polyurie importante.

Foie : On observe une distension anormale des sinusoides hépatiques particulièrement dans la région centrolobulaire, avec congestion de ces sinusoides. Les lésions d'hépatite sont nettes.

LES CAUSES DE LA MORT DANS L'INTOXICATION PAR L'EAU

La pathogénie de l'intoxication par l'eau est restée jusqu'ici une question fort obscure. Chacun des auteurs, qui l'ont envisagée, a émis une opinion différente. Pour l'un c'est l'œdème cérébral qui est responsable de la mort. Pour un autre ce sont les troubles de l'équilibre chloré qui sont prépondérants.

Il nous semble que le reproche à adresser à ces explications est d'avoir voulu isoler un facteur et de le représenter comme l'unique cause mortelle. Or l'animal ne meurt pas selon un mode identique dans l'intoxication par l'eau. La concentration moléculaire de la solution injectée, la vitesse d'injection sont autant de faits qui modifient le processus mortel. Nous pensons donc que dans les causes de l'intoxication par l'eau il faut reconnaître trois facteurs principaux, dont l'importance varie selon les circonstances, qui peuvent être parfois unis, parfois isolés : un facteur humoral, un facteur viscéral, un facteur mécanique.

Nous allons envisager successivement chacun de ces trois facteurs.

A. — FACTEUR HUMORAL.

Ce facteur humoral est constitué essentiellement par les variations de l'équilibre osmotique du milieu intérieur.

Variations de l'équilibre osmotique du milieu intérieur

L'hypotonie ou l'hypertonie de la solution ingérée ou injectée entraîne des troubles profonds dans la concentration des humeurs de l'organisme. L'animal peut mourir soit parce que le milieu intérieur est trop dilué, soit parce qu'il est trop concentré.

1° Dilution du milieu intérieur.

Un milieu intérieur dilué est impropre à la vie. L'hémolyse apparaît. Les cellules meurent. La preuve la plus évidente de l'action de l'hypotonie de l'eau ingérée ou injectée et de la dilution sanguine qui en résulte nous est fournie par l'examen des résultats obtenus avec les différentes eaux. Si l'on met à part l'eau de Challes, qui en raison de son soufre est trop spéciale, on peut classer ainsi les eaux suivant leur toxicité décroissante : eau distillée, eau de la Preste, eau de Vittel, eau de Vichy, eau de la Bourboule. Le même ordre serait obtenu si l'on classait ces eaux suivant leur concentration moléculaire croissante. Ainsi l'intoxication est d'autant plus facile que la concentration moléculaire de l'eau est plus basse ou, ce qui revient au même, que la dilution du milieu intérieur est plus rapidement obtenue.

Cette action mortelle de l'abaissement de la concentration moléculaire du milieu intérieur est un fait bien connu des médecins légistes. Ceux-ci ont observé que certains noyés étaient retirés vivants de la rivière, où ils s'étaient jetés, et que cependant la mort se produisait. Etudiant le point de congélation de leur sang, on voyait que la concentration moléculaire du sang était diminuée de moitié. Si l'on songe qu'un lapin a 70 cc. de sang environ par kg. et que d'autre part il faut 70 cc. d'eau distillée par kg. pour faire mourir l'animal, on est frappé par la similitude des résultats.

Les phénomènes de dilution sanguine ont été constatés par tous les expérimentateurs.

Rowntree observa une baisse de 15 à 18 % pour l'hémoglobine, de 13 % pour les albumines, de 17 % pour la viscosité spécifique de sérum, de 25 % pour Na et K, de 15 % pour Ca, de 30 % pour l'urée, de 15 % pour la conductibilité électrique. Le taux du sucre sanguin, par contre, resta constant jusqu'à la crise de convulsions, après laquelle une hyperglycémie notable fut observée. Corrélativement à ces variations le volume du plasma dans le sang monta de 14 %. Rowntree conclut à une dilution du sang d'environ 15 %.

Dans une de nos expériences faites avec la Source Grande Grille injectée par la voie intraveineuse, le taux de l'hémoglobine s'abaisse au moment de la mort jusqu'à 40 %.

Cutting et ses collaborateurs indiquent, sans préci-

ser davantage, qu'ils ont constaté une augmentation du volume du sang pendant leurs injections avec la solution de Na·Cl à 1 %.

Monsieur le Professeur Roger a étudié d'une façon très précise la dilution sanguine au cours de ses expériences avec le liquide de Locke pur et isovisqueux. L'injection de liquide de Locke pur détermine une dilution sanguine modérée : 4.600.000 d'hématies par cc. de sang. Le liquide de Locke rendu isovisqueux par l'addition de gomme détermine par contre une dilution sanguine très importante : les globules rouges tombent de 5.580.000 à 2.046.000. Et la mort survient rapidement.

La dilution du milieu intérieur dans l'intoxication par l'eau peut être enfin prouvée par l'action des solutions hypertoniques de Na Cl qui, injectées avant l'administration d'eau, empêchent l'apparition des manifestations toxiques ou bien, injectées au début des convulsions, arrêtent le cours de l'intoxication. L'action préventive du sérum chloruré hypertonique a au point de vue pathogénique une plus grande importance que n'en a son action curatrice. Elle montre que, si le sérum hypertonique agit, c'est non seulement, comme le prétend Rowntree, parce qu'il peut entraîner la disparition de l'œdème cérébral, mais surtout parce qu'il s'oppose à l'abaissement de la concentration moléculaire du milieu intérieur.

2° Concentration du milieu intérieur.

La concentration, tout autant que la dilution du milieu intérieur, s'oppose au fonctionnement cellulaire. L'injection de solutions hypertoniques de Na Cl produit une rétention de sel dans les tissus et, comme l'a montré Monsieur le Professeur Roger, cette rétention est mortelle dès qu'elle dépasse un certain taux. La preuve de cette concentration du milieu intérieur a été fournie par L. Binet et Stoicesco qui ont insisté sur l'hyperchlorurémie déterminée par l'injection intraveineuse de solutions de Na Cl à 10 %. La chlorurémie, qui est environ de 6,3 gr. par litre de sang chez le chien, s'est élevée à 14,08 gr. dans une de leurs expériences. L'étude des résultats montre que la mort survient dès que la chlorurémie dépasse 11 gr. par litre.

Notre Maître, Monsieur le Professeur agrégé Wilmoth, et le Melletier ont observé dans leur cas mortel une hyperchlorémie plasmatique et globulaire.

Le fait, que dans nos expériences personnelles nous ayons trouvé la même dose mortelle par kg. avec des solutions de Na Cl et de glucose, ayant une hypertonie équivalente par rapport au plasma sanguin, montre que ce n'est pas la nature chimique du corps dissous, qui est ici responsable de l'intoxication, mais la seule concentration du liquide injecté.

Enfin l'absence de lésions à l'autopsie permet d'affirmer la prédominance du trouble humoral dans l'intoxication par les solutions hypertoniques.

3° Trouble du métabolisme du Chlorure de Sodium.

Plusieurs auteurs ont signalé une perturbation importante du métabolisme de Na Cl dans l'intoxication par l'eau, perturbation qui se traduit par des variations de la teneur en sel des organes.

Misawa, analysant les tissus desséchés après intoxication par l'eau trouve une augmentation des chlorures dans le foie d'environ 10 % et une diminution de 20 % dans les autres organes.

Helwig, Schutz et Curry reprennent les travaux de Misawa sur des tissus frais et observent que les chlorures sont augmentés de 147 % dans le foie, diminués de 50 % dans le cœur.

Cutting, Lands et Larson recherchent également la répartition de Na Cl dans les tissus après des injections intraveineuses massives d'une solution de Na Cl à 1 %. Ils remarquent que l'on peut classer les organes dans l'ordre suivant d'après l'augmentation de leur concentration en Na Cl après l'injection : reins, foie, poumons, duodénum, pancréas, peau, muscle cardiaque, glandes salivaires, estomac, rate colon, muscles du squelette. L'augmentation de la teneur en Na Cl après l'injection varie de 5 à 130 %.

Enfin Smith, Deamer et Phatak soutiennent que l'intoxication par l'eau est due à la perte des chlorures, et de plus à l'alcalose. Ce dernier point est nié par Helwig et ses collaborateurs qui trouvent une réserve alcaline normale dans leurs expériences.

B. — FACTEUR VISCÉRAL.

Les lésions viscérales jouent sans nul doute un rôle important dans la pathogénie de l'intoxication par l'eau. Deux d'entre elles sont particulièrement susceptibles d'entraîner la mort de l'animal; ce sont l'œdème cérébral et l'œdème aigu du poumon. Après avoir essayé de déterminer l'étendue exacte de leur action, nous envisagerons les facteurs viscéraux accessoires et entre autres, le facteur rénal, le facteur hépatique et le facteur gastrique.

1° L'œdème cérébral.

Dans les symptômes observés au cours de l'intoxication il en est plusieurs qui relèvent de l'œdème cérébral : ce sont les convulsions, les troubles de la respiration et du pouls. D'autre part l'autopsie montre de l'œdème cérébral toutes les fois que l'on introduit une quantité importante de liquide dans l'organisme. Nous avons même constaté cette lésion dans l'intoxication par la solution de Na Cl à 1 % alors que Cutting et ses collaborateurs en niaient l'existence dans ce cas.

Histologiquement nous n'avons pas trouvé de modifications du cerveau mais ce fait, qui a déjà été observé par d'autres auteurs, alors que macroscopiquement on était en présence d'un œdème cérébral, est dû sans doute à la déshydratation subie par les pièces au cours de leur préparation technique.

En tout cas l'existence d'œdème cérébral au cours de l'intoxication par l'eau est confirmée par l'accroissement de la pression intracrânienne. Le premier, Rowntree la mit en évidence. Les travaux de Cushing et Foley, de Foley et Putnam, de Sachs et Belcher, de Lemaire et Patel sur les variations de la pression intracrânienne après injection intraveineuse de solutions hypotoniques et hypertoniques en suggéraient d'ailleurs la possibilité. Ferraro a obtenu des modifications importantes dans le tissu cérébral par l'administration intraveineuse d'eau distillée. Weed et Mac Kibben ont montré le gonflement du cerveau après l'injection intraveineuse de solution hypotonique au moyen d'ouvertures dans le crâne. Ebaugh et Stevenson étudièrent les variations de la pression intracrânienne chez un épileptique qui avait été trépané. Après avoir fait ingérer à leur malade 4 à 5 litres d'eau en 1 heure et quart, ils observèrent une élévation de la pression intracrânienne correspondant à 20 mm. d'eau. Dans un autre cas d'épilepsie, Ebaugh et Stevenson administrèrent à leur patient jusqu'à 8 litres d'eau en 6 heures. Le malade se plaignit de vertiges, de maux de tête et eut la sensation d'une attaque imminente.

Se basant sur des observations analogues, Mac Quarrie pensa que la surhydratation des tissus pouvait être un facteur de production des crises épileptiformes et préconisa la restriction sévère des liquides pour prévenir l'apparition des attaques. Cette méthode thérapeutique a complètement échoué.

Quelle place tient l'œdème cérébral parmi les causes de la mort dans l'intoxication par l'eau ?

Il n'intervient pas à coup sûr dans l'intoxication par les solutions hypertoniques. A la place de l'œdème on observe en ce cas une déshydratation tissulaire.

Rowntree prétend qu'il a fait disparaître les manifestations toxiques en pratiquant un volet frontal. Ce fait, s'il est exact, donnerait une grande importance au rôle joué par l'œdème cérébral dans la pléthore aqueuse.

Rowntree soutient également que, si les solutions hypertoniques s'avèrent une thérapeutique de l'intoxication par l'eau, c'est qu'elles entraînent la disparition de l'œdème cérébral. C'est une pure hypothèse. Nous avons déjà dit que l'action curatrice des solutions hypertoniques pouvait aussi bien s'expliquer par le retour du milieu intérieur à son équilibre osmotique normal.

En somme l'œdème cérébral existe. Il est un facteur viscéral important. Mais on ne sait pas dans quelle mesure il est mortel.

2° L'œdème aigu du poulmon.

Dans la grande majorité des cas l'autopsie des animaux morts d'intoxication par l'eau montre l'existence d'œdème aigu du poulmon. Ces lésions sont la règle dès que la vitesse d'injection est rapide. Monsieur le Professeur Roger a montré que l'œdème aigu du poulmon était la cause de la mort dans l'intoxica-

tion par le liquide de Locke isovisqueux, le sang n'arrivant pas à se débarrasser du liquide introduit. L'œdème aigu du poumon semble donc relever en ce cas de la surcharge circulatoire et de la défaillance cardiaque qui lui est consécutive.

Cutting, Lands et Larson ont voulu expliquer les lésions pulmonaires aiguës observées chez des chats soumis à des injections massives d'une solution saline isotonique par le reflux dans les voies aériennes des vomissements de ces animaux. Ils se basaient sur ce fait, que si on faisait à l'animal de la respiration artificielle après l'avoir trachéotomisé empêchant ainsi une communication possible entre l'œsophage et la trachée, la mort survenait plus tardivement.

Cette explication nous semble fausse parce que :

1° La respiration artificielle peut par elle-même retarder la mort d'un animal atteint d'affection pulmonaire aiguë.

2° Cutting, Lands et Larson ont constaté chez leurs chats aussi bien trachéotomisés que non trachéotomisés de l'œdème aigu du poumon.

On doit enfin envisager la participation du système neuro-végétatif dans le déterminisme de l'œdème aigu du poumon. Dans une expérience, que nous avons déjà relatée, après une injection d'eau de Vichy à un rythme très rapide l'autopsie a montré un tableau de paralysie vasomotrice généralisée, où l'œdème aigu du poumon était associé à des signes de congestion et d'hémorragie de tous les viscères.

Comme pour l'œdème cérébral, il convient d'être

prudent avant d'évaluer le rôle de l'œdème aigu du poumon dans la pathogénie de l'intoxication par l'eau. Il peut être mortel par lui-même. Mais dans d'autre cas comment séparer son action de celle de la dilution du milieu intérieur qui lui est associée ?

3° Le facteur rénal.

Le rein intervient dans la pléthore aqueuse par son rôle d'élimination. C'est un des mécanismes compensateurs que l'organisme met en jeu pour se défendre contre l'absorption excessive de liquide.

La posthypophyse et la caféine ne modifient les doses mortelles qu'en raison de leur action rénale. La posthypophyse favorise l'apparition des manifestations toxiques en inhibant la diurèse. La caféine retarde le début de l'intoxication en augmentant la quantité d'urines émises.

Diverses expériences ont été faites pour déterminer l'importance du facteur rénal. Rowntree n'obtint pas de résultats concluants après ligature des uretères. Monsieur le Professeur Roger observa que l'injection de liquide de Locke pur ou isovisqueux ne donnait pas lieu à des phénomènes bien différents que le lapin ait été ou non privé de ses reins avant l'expérience. La dilution sanguine était à peu près la même avec ou sans néphrectomie.

A notre sens le facteur rénal intervient dans l'intoxication par l'eau mais il ne joue qu'un rôle assez restreint.

4° Le facteur hépatique.

La congestion du foie n'est pas en elle-même une cause mortelle dans la pléthore aqueuse. Au contraire le blocage hépatique peut intervenir, nous l'avons vu, en retardant l'apparition des phénomènes toxiques chez le chien.

Rowntree tenta de mettre en évidence le rôle du foie dans l'intoxication par l'eau en pratiquant sur des chiens une fistule d'Eck. Les symptômes d'empoisonnement se développèrent à tout point de vue comme chez les animaux normaux. Il n'observa aucune différence au point de vue de la facilité avec laquelle l'intoxication fut provoquée.

5° Le facteur gastrique.

Rowntree entreprit de déterminer quelle était l'importance de la dilatation d'estomac dans l'intoxication par voie gastrique. Il retira le liquide de l'estomac immédiatement avant et après les convulsions. Dans la plupart des cas les quantités parurent beaucoup trop faibles pour avoir causé une dilatation notable. Le facteur gastrique n'intervient donc pas dans la production des manifestations toxiques.

C. — FACTEUR MÉCANIQUE.

A côté des facteurs humoral et viscéral on peut isoler, parmi les causes de la mort dans l'intoxication par l'eau, un facteur mécanique qui est déterminé par

la vitesse des injections. Il comprend les accidents de surcharge circulatoire et le choc de vitesse.

1° La surcharge circulatoire.

Jusqu'à une certaine dose et à une certaine vitesse le système circulatoire arrive à se débarrasser rapidement des liquides injectés.

Dastre et Loye ont montré que 75 % des solutions injectées passait après un temps très court dans les espaces tissulaires et les cavités séreuses des animaux. D'après eux les tissus peuvent emmagasiner des quantités de liquide égales du 1/10 au 1/4 du poids total du corps.

Bogert, Underhill et Mendel conclurent que le volume du sang redevenait normal en moins de trente minutes après l'injection d'une quantité de solution saline égale au sang total et en 5 minutes si l'on injectait une quantité moins importante.

Smith et Mendel injectèrent à des lapins une quantité de liquide égale au volume du sang et observèrent que le liquide injecté avait quitté le sang pendant les 5 premières minutes.

L'organisme possède donc des moyens de défense d'une réelle efficacité contre l'introduction de fluide en quantité excessive. Cependant malgré ce mécanisme compensateur il est possible de créer une surcharge circulatoire.

1° En dépassant la vitesse d'injection de 3,5 cc. par minute et par kg., ainsi que l'ont montré Dastre et Loye.

2° En injectant dans la circulation des liquides qui ont une affinité tissulaire moindre que les solutions de Na Cl, tels que l'eau de Vichy (Source Grande Grille), le liquide de Locke rendu isovisqueux par l'addition de gomme ou de gélatine.

3° Quand la capacité d'emmagasinement des espaces tissulaires et des cavités séreuses est dépassée.

Cette surcharge circulatoire, lorsqu'elle se prolonge, fatigue le muscle cardiaque et provoque ainsi l'apparition d'un œdème aigu du poumon. En dehors des lésions pulmonaires l'autopsie montre de la dilatation cardiaque et une énorme distension veineuse.

Il faut tenir compte cependant de la sensibilité individuelle des animaux. Dans une expérience faite avec la solution de Na Cl à 1 %, à la vitesse de 6,4 cc. par minute et par kg., vitesse qui aurait dû entraîner des troubles de la circulation pulmonaire, nous fûmes frappé par l'intégrité absolue des poumons.

2° Le choc de vitesse.

Hirshfeld, Hyman et Wanger ont décrit sous le nom de choc de vitesse une réaction survenant 40 à 60 secondes après l'injection brutale de quelques cm³ d'une solution quelconque. Cette réaction, d'après ces auteurs, entraîne de la salivation, des vomissements, de la diarrhée, de la dyspnée, parfois des myoclonies et de l'incoagulabilité du sang. Cette réaction s'accompagnerait d'une chute brusque de la pression artérielle. Mais, d'après Hirshfeld et ses collaborateurs,

Le caractère principal de cette réaction est d'être inégale et irrégulière.

Milbert contribua à l'étude de ce choc de vitesse.

Cutting et ses collaborateurs ne purent reproduire cette réaction par l'injection brutale de 10 cc. d'une solution isotonique de Na Cl.

Avec de l'eau distillée et des solutions hypotoniques nous avons obtenu des modifications transitoires de la pression artérielle, variables dans leur sens et dans leur intensité, mais sans retentissement général.

L'injection rapide de solutions hypertoniques produit des perturbations bien plus considérables. A la dose de 10 cc. pour un chien de 10 kg. la solution de Na Cl à 10 % et surtout à 20 % produit une chute considérable de la pression artérielle qui met ensuite un certain temps à se relever. A la dose de 50 cc. la solution de 10 % de Na Cl et surtout de Ca Cl² entraîne la mort de l'animal dans le collapsus.

C'est au choc de vitesse qu'il faut attribuer la mort des lapins soumis par Piery et ses collaborateurs à l'injection rapide de 5 cc. d'eau de Challes par la voie intraveineuse.

D'après ces résultats on voit que le choc de vitesse n'est mortel que lorsque la solution injectée est spéciale, soit par sa concentration, soit par sa minéralisation. Ce n'est pas tant un choc mécanique qu'un choc humoral dû à une perturbation brutale de l'équilibre physico-chimique du milieu intérieur.

De l'étude des différents facteurs, qui peuvent cau-

ser la mort dans l'intoxication par l'eau, il se dégage quelques certitudes et de nombreuses hypothèses.

Ce qui est certain, c'est que l'injection de solutions hypotoniques et hypertoniques entraîne la mort, les premières par dilution, les secondes par concentration du milieu intérieur.

Ce qui est probable, c'est que l'injection de liquide à grande vitesse est mortelle par surcharge circulatoire.

Quant à déterminer la part exacte de l'œdème cérébral et de l'œdème aigu du poumon dans la pathogénie de l'intoxication par l'eau, on est réduit à émettre des hypothèses.

Enfin il est bien des causes qui nous échappent. La mort que nous avons obtenue avec une solution de Na Cl isotonique, se révèle incompréhensible. Le milieu intérieur ne fut pas perturbé dans son équilibre puisqu'il s'agissait d'un liquide physiologique. Nous ne constatâmes pas les habituelles lésions pulmonaires, ni d'autres altérations qui auraient pu être mortelles. Quant à invoquer un mécanisme nerveux, ce serait cacher sous des mots notre ignorance.

CONCLUSIONS

1° L'intoxication par l'eau résulte de l'ingestion ou de l'injection d'une quantité de liquide supérieure à la capacité d'excrétion de l'organisme.

On l'obtient expérimentalement par la voie gastrique, par la voie intra-veineuse et par la voie rectale chez le chien, le lapin, le chat, le cobaye et le rat.

2° Les symptômes essentiels de l'intoxication par l'eau sont : la torpeur, les convulsions et la mort.

3° Des intoxications mortelles ont été produites avec l'eau distillée, le sérum physiologique, le sérum chloruré hypertonique, le sérum glucosé hypertonique, l'eau de Vichy (Source Grande Grille), l'eau de Vittel (Grande Source), l'eau de la Bourboule (Source Choussy-Perrière), l'eau de Challes et l'eau de la Preste.

Les doses mortelles par kg., pour les différentes eaux, varient de 69 cc. à 909 cc. par la voie intraveineuse et de 280 cc. à 1.550 cc. par la voie gastrique.

4° Les propriétés biologiques des eaux minérales interviennent d'une façon sensible dans l'intoxication

par l'eau. Il faut donc placer le facteur qualitatif à côté de la quantité et de la concentration moléculaire parmi les causes de la toxicité de l'eau.

5° Œdème et hémorragie : telles sont les deux lésions principales de l'intoxication par l'eau.

6° Les causes de la mort dans l'intoxication par l'eau sont complexes. La dilution ou la concentration du milieu intérieur, l'œdème cérébral, l'œdème aigu du poumon, la surcharge circulatoire, le choc de vitesse sont les plus importants facteurs mortels.

Vu : le Doyen de la Faculté,
TIFFENEAU.

Vu : le Président de thèse,
CHIRAY.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

AMBERG (S.) et AUSTIN (R.-S.) in ROWNTREE. — *Journ. of Pharm. and Exp. Therap.*, 29, 134-159, 1926.

ANCHEL. — Crimes et châtements au XVIII^e siècle, Paris, 1933, in-16.

BERT (P.). — Note sur la mort des poissons dans l'eau douce. *Mém. de la soc. de sc. phys. et nat. de Bordeaux*, IV, 47-49, 1866.

BILLARD (G.) et FERREYROLLES (P.). — Recherches expérimentales sur la tolérance des eaux de la Bourboule. *Annales de la Société d'Hydrologie médicale de Paris*, 18 décembre 1905, p. 73-74.

BINET (L.) et STOICESCO (S.). — Les injections intra-veineuses de solutions hypertoniques de chlorure de sodium (étude expérimentale). *Paris-Médical*, 7 décembre 1929, p. 498-502.

BOGERT (L.-J.), UNDERHILL (F.-P.) et MENDEL (L.-B.). — The Regulation of the Blood Volume After Injections of Saline Solutions : Studies of the Permeability of Cellular Membranes. *Am. J. Physiol.*, 41 : 189-218, 1916.

BULLOT (G.). — On the toxicity of distilled water for the fresh-water gammarus. Suppression of the to-

- xicity by the addition of small quantities of sodium chloride. *Univ. Calif. Publ. Physiol.* 1, 199-217, 1904.
- CHABROLE. — Les cures de diurèse dans l'histoire. *Congrès de l'Insuffisance Rénale*, Evian, 1938.
- CHIRAY (M.). — Leçon inaugurale de la chaire d'Hydrologie et de Climatologie thérapeutiques, 1938.
- CHRISTIE (C.-D.) et STEWART (G.-N.). — Study of a Case of Diabetes Insipidus with Special Reference to the Mechanism of Pituitary Extract on it. *Arch. Int. Méd.*, 20 : 10-23, 1917.
- COLLER (F.-A.), DICK (V.-S.) et MADDOCK (V.-G.). — Maintenance of Normal Water Exchange with Intravenous Fluids. *J. A. M. A.*, 107 : 1522-1527, 1936.
- CUSHING (H.) et FOLEY (F.-E.-B.). — Alterations of intracranial tension by salt solutions in the alimentary canal. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 17 : 217-218, 1927.
- CUTTER (R.-K.). — Use of a large volume Intravenous Injections. *J. A. M. A.*, 106 : 1250, 1936.
- CUTTING (R.-A.); LANDS (A.-M.) et LARSON (P.-S.). — Distribution and excretion of water and chlorides after massive saline infusions : experimental study. *Arch. Surg.* 36 : 586-613, 1938.
- DASTRE (A.) et LOYE (P.). — Le lavage du sang. *Arch. de physiol. norm. et pathol.*, 2 : 93-114, 1888.
- EBAUGH (F.-G.) et STEVENSON (G.-S.). — The measurements of intracranial pressure changes in an epileptic and its experimental variations. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 31 : 440-447, 1920.

- FERRARO (A.). — Reactions of brain tissue to intravenous injections of hypotonic solutions. *I. Nerv. and Ment. Dis.*, 71 : 129, 1930.
- FERREYROLLES (P.). — Les injections intratissulaires d'eaux minérales. *Journal Médical Français*, 247-252, 1938.
- FIESSINGER (N.), GAJDOS (A.) et PANAYOTOPOULOS (E.). — La diurèse aqueuse en pathologie hépatique. *Congrès de l'Insuffisance Rénale*, Evian, 1938, p. 219-261.
- FLEIG (C.). — Les eaux minérales, milieux vitaux. 1 vol. chez Maloine, 1909.
- FOLEY (F.-E.-B.) et PUTNAM (T.-S.). — The effect of salt ingestion on cerebrospinal fluid pressure and brain volume. *Amer. Journ. Physiol.* 446-476, 1920.
- GIBSON (R.-B.) et MARTIN (F.-T.). — Administration of a pituitary extract and histamin in a case of diabetes insipidus. *Arch. Int. Méd.*, 27 : 351-360, 1921.
- GREENE (C.-H.) et ROWNTREE (L.-G.). — Changes in the concentration of the blood following the administration of excessive quantities of water. *Amer. Jour. Physiol.*, 68 : 111-112, 1924.
- HELWIG (F.-C.), SCHUTZ (C.-B.) et CURRY (D.-E.). — Water intoxication : report of a fatal human case, with clinical, pathologic and experimental studies. *J. A. M. A.*, 104 : 1569-15-75, 1935.
- JENNINGS (H.-S.). — Studies on reactions to stimuli in unicellular organisms. I. Reactions to chemical, osmotic and mechanical stimuli in the ciliate Infusoria. *Jour. Physiol.*, 21 : 258-322, 1897.

- VON KONSCHIEGG (A.) et SCHUSTER (E.). — Ueber die Beeinflussung des Duirese durch Hypophysen extrakte. *Deutsch. Méd. Wehnschr.*, 2 : 1091-1095, 1915.
- LANDOUZY. — *Annales de la Société d'hydrologie médicale de Paris*, p. 75-76, 18 décembre 1905.
- LANGENIEUX (J.). — Propriétés physiologiques et thérapeutiques des sulfureux et des eaux minérales sulfureuses. Thèse Lyon, 1928.
- LEMAIRE et PATEL. — Les variations de la tension du L. C. R. et leur traitement. *Paris Médical*, p. 476, 5 décembre 1931.
- LESCHKE (E.). — Beiträge zur klinischen Pathologie des Zwischenhirns. I. Klinische und Experimentelle Untersuchungen ueber Diabetes Insipidus, seine Beziehungen und Hypophyse und zum Zwischen-hirn. *Ztschr. f. klin. Méd.*, 87 : 201-279, 1919.
- LILLIE (F.-R.). — Some notes on regeneration and regulation in planarians. *Amér. Naturalist.*, 34 : 173-177, 1900.
- LOCKE (F.-S.). — On a supposed action of distilled water as suck on certain animal organisms. *Journ. Physiol.*, 18 : 319-331, 1895.
- LOEB (S.). — Ueber die relative Giftigkeit von destilliertem Wasser, Zuckerlosungen und Lösungen von einzelnen Bestandtheilen des Seewassers für Seethiere. *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 97 : 394-409, 1903.
- MAC CALLUM (A.-B.) et BENSON (C.-C.). — On the composition of dilute renal excretions. *Jour. Biol. Chem.*, 6 : 87-104, 1909.
- MAC QUARRIE. — *Jour. Pédiatr.*, 3 : 539, 1933.

- MAYER et RATHERY (F.) in FROMENT (P.) et BACHMAN (S.).
— Les troubles rénaux des diabétiques. *Congrès de l'Insuffisance Rénale*, Evian, 1938, p. 365-405.
- MILBERT (A.-H.). — Infusion Reactions with special reference to « speed shock ». *Am. J. Surg.*, 26 : 479-485, 1934.
- MILLER (S.-L.) et WILLIAMS (S.-L.). — The effect on blood pressure and the non protein nitrogen in the blood of excessive fluid intake. *Amér. Journ. Med. Sc.*, 161 : 327-334, 1921.
- MISAWA (H.). — Ueber das Wesen des Sogenannten Wasser Intoxication. *Jap. J. Sc. Tr.*, VIII, *Int. Med. Pediat. Psychiat.*, 1 : 355, 1927.
- MOORE (A.). — Further evidence of the poisonous effects of a pure NaCl solution. *Amer. Journ. Physiol.*, 4. : 386-396, 1900.
- NAEGELI (O.). — Ueber oligodynamische Erscheinungen in lebenden Zellen. *Denkschriften d. schweiz. naturforsch. Gesellsch.*, 33 : 1, 1893.
- PIERY (M.), BONNAMOUR (S.), MILHAUD (M.) et Mlle GUIGONNET. — Toxicité du soufre colloïdal et de l'eau de Challes en injection intraveineuse chez le lapin. Du dégagement d'hydrogène sulfuré par les voies respiratoires après injections intraveineuses de soufre colloïdal et d'eau de Challes chez le lapin. Action physiologique et pharmacodynamique du soufre colloïdal et de l'eau de Challes en injection intraveineuse chez le lapin. *C. R. Société de Biologie de Lyon*, p. 677, 7 juillet 1924.
- PLATEAU (F.). — Recherches physico-chimiques sur les articulés aquatiques. *Mém. de l'Acad. Roy. de Belgique*, 26, 1870.

- PRIESTLEY (S.-G.). — The regulation of excretion of water by the kidneys. II. *Jour. Physiol.*, 50 : 304-311, 1916.
- RABINOWITCH (I.-M.). — Metabolic studies on a case of diabetes insipidus. *Arch. Int. Méd.*, 28 : 355-366, 1921.
- RATCLIFF (R.-A.). — Maintenance of water balance (control of edema) during continuous infusion. *Guy's Hosp. Rép.*, 86 : 488-496, 1936.
- REES (M.-H.). — The influence of pituitary extracts on the absorption of water from the small intestine. *Am. J. Physiol.*, 53 : 43-48, 1920.
- RINGER (S.). — The action of distilled water on Tubifex. *Jour. Physiol.*, 22 : 14-15, 1897.
- RINGER (S.) et PHEAR (A.-G.). — *Jour. Physiol.*, 17 : 423-432, 1894.
- ROSENBLOOM (J.) et PRICE H.-I.). — A metabolism study of a case of diabetes insipidus. *Am. J. Dis. Child.*, 12 : 53-60, 1916.
- ROWNTREE (L.-G.). — The water balance of the body. *Physiol. Rev.*, 2 : 116-169, 1922.
- ROWNTREE (L.-G.). — Water Intoxication. *Arch. Int. Méd.*, 32 : 157-174, 1923.
- ROWNTREE (L.-G.). — The effect on mammals of the administration of excessive quantities of water. *J. Pharm. and Exper. Therap.*, 29 : 135-159, 1926.
- SACHS (E) et BELCHER (G.-W.). — The use of saturated salt solution intravenous by during intracranial operations. *J. A. M. A.*, 75 : 667-668, 1920.
- SMITH (A.-H.) et MENDEL (L.-B.). — The adjustment of blood volume after injection of isotonic solutions of

- varied composition. *Am. J. Physiol.*, 53 : 323-344, 1920.
- SMYTH (F.-S.), DEAMER (W.-C.) et PHATAK (N.-M.). — Studies in so-called water intoxication. *J. Clin. Investigation*, 12 : 55-65, 1933.
- DE TAKATS (G.). — Push Fluids, the sargeon's post operation order. *Am. J. Surg.*, 11 : 39-44, 1931.
- TROUSSEAU (A.). — Lectures on clinical medicine. London. *The New Sydenham Society*, 1868-1872.
- VILLARET (M.) et JUSTIN-BESANÇON (L.). — Hydrologie expérimentale, p. 150-157. Masson 1933.
- VILLARET (M.), JUSTIN-BESANÇON (L.) et FAUVERT (R.). — Le rôle mécanique du foie dans le transit et la répartition organique de l'eau. *Congrès de l'Insuffisance Rénale*, Evian, 1933, p. 63-91.
- WEED (L.-H.) et MAC KIBBEN (P.-S.). — Pressure changes in the cerebrospinal fluid following intravenous injection of solutions of various concentrations. *Amer. Journ. Physiol.*, 48 : 512-530, 1919.
- WEED (L.-H.) et MAC KIBBEN (P.-S.). — Experimental alteration of brain bulk. *Amér. Jour. Physiol.*, 48 : 531-558, 1919.
- WEIR (J.-F.). — *Arch. Int. Méd.*, 32 : 617-635, 1923.
- WEIR (J.-F.), LARSON (E.-E.) et ROWNTREE (L.-G.). — Studies in diabetes insipidus, water balance and water intoxication. Study I. *Arch. Int. Méd.*, 29 : 306-330, 1922.
- WILMOTH (P.) et LE MELLETIER. — *Séance de l'Académie de Chirurgie* du 30 juin 1937.
- WOOKES (F.). — Injections isotonic solutions. *Quart. J. Pharm. and Pharmacol.*, 9 : 455-459, 1936.

Imp. spéciale de la Librairie Le François, 91, bd St-Germain, Paris.

